

WO 03/091256 A1

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出版

15P-3

(19) 世界的な所有権機関

国際事務局



(43) 国際公開日

2003年11月6日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/091256 A1(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K 31/519, 31/5377,
A61P 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00〒553-0002 大阪府大阪市福島区豊洲6丁目12番
4号 塩野製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP03/05024

(74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO Shunsaku et al.);
〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号
クリスタルタワー15階 Osaka (JP).

(22) 国際出願日:

2003年4月18日 (18.04.2003)

(23) 国際出願の言語:

日本語

(24) 国際公開の言語:

日本語

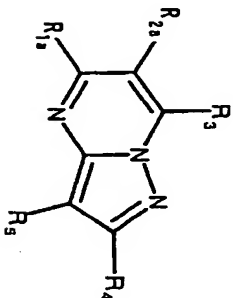
(30) 優先権データ:

特願2002-121519 2002年4月23日 (23.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
541-0045 大阪府大阪市中央区道頓堀3丁目1番8号
Osaka (JP).(72) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡野 薫
(SENO Kaoru) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市
福島区豊洲6丁目12番4号 塩野製薬株式会
社内 Osaka (JP); 園 勢一 (NISHIKOICHI) [JP/JP]; 〒
553-0002 大阪府大阪市福島区豊洲6丁目12番
4号 塩野製薬株式会社内 Osaka (JP); 松原 寛之
(MATSUO Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府豊
中市二葉町3丁目1番1号 塩野製薬株式会社
内 Osaka (JP); 藤下 利夫 (FUJISHITA, Toshio) [JP/JP];(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI,
NO, NZ, OM, PG, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), エーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), エーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).送付公開書類:
— 国際調査報告書
— 補正書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTセットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVE AND NAD(P)H OXIDASE INHIBITOR CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびそれを含有する NAD (P) H オキシダーゼ阻害剤



(1a)

(57) Abstract: A compound represented by
the formula (1a) (wherein R_{1a}, R_{2a}, and R₃ to
R₅ are the same as defined in the description),
a prodrug thereof, a pharmaceutically accept-
able salt thereof, or a solvate thereof. They
are useful in the prevention of or treatments
for diseases relating to NAD(P)H.

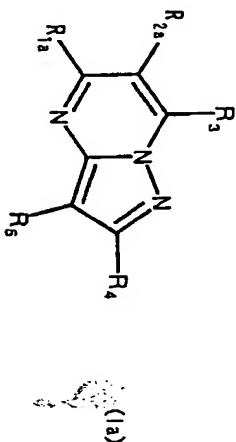
[続きあり]

WO 03/091256 A1



(57) 要約:

NAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、式:



(1a)

(式中、

R_{1a}、~R_{2a}、およびR₃、~R₅は、本明細書中で定義される)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶
媒和物。

明 細 書

Oxford University Press, 1995)。

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびそれを含有する
NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤

技 術 分 野

本発明は医薬、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）等の分野に関する。さらに詳しくはNAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体ならびにそれを含有するNAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤に関する。

背 景 技 術

好中球や食食細胞等の免疫担当細胞由来の活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) は侵入した病原体に対し生体防衛的に働くだけでなく (Babior, B. M., N. Engl. J. Med., 298, 659-668, 721-725, 1978)、炎症や循環障害時には組織破壊的に働くと考えられている (Weiss, S. J., N. Engl. J. Med., 320, 365-376, 1989)。好中球によるROSの主要な産生源はNAD (P) H oxidaseであることから (Hallett, M. B. 5, Immunology Today, 16, 264-268, 1995)、好中球NAD (P) H oxidaseの阻害は炎症性疾患や循環障害など好中球が関与する疾患で臓器障害を軽減する可能性が示唆されていた (Schmid-Schonbein, G. W. 5, Physiology and pathology of leukocyte adherence, New York,

一方、以前から平滑筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などの非食細胞にも

NADPHもしくはNADHに依存したスーパーオキシドアニオン (O_2^-) の産生能があることが知られており、細胞増殖、透過性亢進、収縮弛緩などの細胞機能と関連する可能性が指摘されていた (Griendling, K. K. 5, Circ. Res., 86, 494-501, 2000)。当初、酵素本体は好中球NAD (P) H oxidaseとほぼ同じ物だと考えられていた。近年になって好中球NAD (P) H oxidaseの膜構成因子であるgp91-phoxのアミノザイムの遺伝子が次々とクローニングされた。現在ではNox1からNox5まで5種類のNoxとペルオキシダーゼ活性も有するアイソザイムとしてDuox (dual oxidase) も報告されており、Nox-Duoxファミリーを形成することが明らかとなっており、様々な組織、細胞機能の発現および疾患の発症に関与する可能性が示唆されている (Lambeth, J. D., Curr. Opin. Hematol., 9, 11-17, 2002)。

血管平滑筋細胞、血管内皮細胞のNAD (P) H oxidaseはアンギオテンジンII (AngII) などの血圧調節ホルモン、サイトカイン、トロンビン、PDGF、インスリン、機械的刺激、高血糖、高脂血症などの多くの刺激によって活性化される様々な循環器系疾患への関与が予想されている。自然発症型高血圧ラットモデルあるいはAngII持続投与などによる高血圧ラットモデルではNAD (P) H oxidaseを介した血管壁での O_2^- 産生の増加が認められ、NAD (P) H oxidaseの阻害によって血圧の上昇が抑制される事が報告されている (Chen, X. 5, Hypertension, 38, 606-611, 2001; Rey, F. E. 5, Circ. Res., 89, 408-414, 2001)。このことは、NAD (P) H oxidase

eが血圧調節に関与する可能性を示唆している。

- 動脈硬化病変は血管の慢性的な炎症性増殖変化であり、血管壁で産生されるROSが発症進展に重要な役割を果たしている。NAD (P) H oxidaseの細胞質Componentsのp47phoxノックアウトマウスでは高コレステロール食餌による動脈硬化病変が抑制される事が報告されている (Stokes, K. Y. 5, *Circ. Res.*, 88, 499-505, 2001; Barry-Lane, P. A. 5, *J. Clin. Invest.*, 108, 1513-1522, 2001)。ROSはバレーン障害後に生じる新生内膜の増殖にも関与し、血管の再狭窄を引き起こす。近年、バレーン障害後の血管壁ではNAD (P) H oxidase活性が上昇することが報告されている (Shi, Y. 5, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21, 739-745, 2001; Szocs, K. 5, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 21-27, 2002)。また、細胞膜Componentsのp22phoxのC242T遺伝子変異によるNAD (P) H oxidaseの活性低下が冠動脈疾患発症率の低下と相関する事も報告されている (Inoue, N. 5, *Circulation*, 97, 135-137, 1998; Cai, H. 5, *Eur. J. Clin. Invest.*, 29, 744-748, 1999; Cahill, C. 5, *Circ. Res.*, 86, 391-395, 2000)。これらの報告は、NAD (P) H oxidaseが動脈硬化および冠動脈疾患の発症進展に関与する可能性を示唆している。

- ROSは糖尿病合併症の発症進展にも関与する可能性が指摘されている。高糖刺激または酸化蛋白の刺激によって血管内皮細胞、平滑筋細胞などではNAD (P) H oxidaseを介した酸化ストレスが亢進することが報告されている

3

- (Inoguchi, T. 5, *Diabetes*, 49, 1939-1945, 2000; Hink, U. 5, *Circ. Res.*, 88, E14-E22, 2001; Wautier, M. 5, *Am. J. Physiol.*, 280, E685-E694, 2001)。糖尿病モデルラットの網膜血管においてNAD (P) H oxidase活性の上昇と網膜血管内皮細胞の障害が相関する事も報告されている (Ellis, E. A. 5, *Free Radic. Biol. Med.*, 24, 111-120, 1998)。

- 脳卒中などの脳循環障害では組織障害に白血球が関与する事が報告されてきた (Hartl, R. 5, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 16, 1108-1119, 1996)。卒中後NAD (P) H oxidase活性が欠損したマウスでは脳虚血病変が軽減される事が報告されている (Waller, C. E. 5, *Stroke*, 28, 2252-2258, 1997)。また、虚血、炎症、 β -Amyloid等の刺激はMicroglia細胞のNAD (P) H oxidaseを活性化することで神経細胞毒性を発揮する可能性も報告されている (Spranger, M. 5, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 18, 674-678, 1998; Vianca, V. D. 5, *J. Biol. Chem.*, 274, 15493-15499, 1999; Green, S. P. 5, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21, 374-384, 2001)。これらの結果はNAD (P) H oxidaseが脳卒中や神経変性疾患に関与する可能性を示唆している。

- NAD (P) H oxidaseによって産生されるROSは細胞増殖および血管新生と関与することから腫瘍の増生との関連も示唆されている (Arnold, R. S. 5, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 5550-5555, 2001; Arbisser, J. L. 5, *Proc. Natl.*

4

Acad. Sci. USA, 99, 715-720, 2002)。

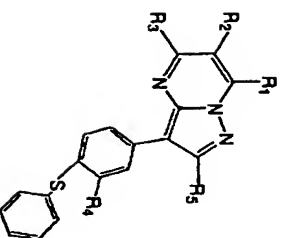
上述した以外に腎臓、胃粘膜細胞、脂肪細胞、軟骨細胞等でもNAD (P) H oxidase活性が報告されており、細胞機能との関連が注目されている。

上記の様にNAD (P) H oxidaseは広く、炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等の発症進展に関係する。NAD (P) H oxidase阻害剤によりこれらの疾患は抑制できる可能性がある。

10

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン骨格を有する化合物には、以下のものが公知である。

特開平5-112571は、以下の化合物を開示する：



15

ここで、R₁：水素、OH；

R₂：水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、-CONHR₆ (R₆：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、

5

低級アルキル) など

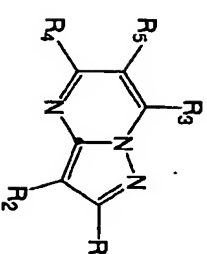
R₃：水素、OH、低級アルキルなど

R₅：水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル；

5

R₄：水素、低級アルキル、低級アルコキシである。この化合物は、アン드로ゲン作用発現の阻害を阻害し、用途としては、前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲ、ニキビ等の処置に使用され得ることが開示される。

WO00/59908は、以下の化合物を開示する。



10

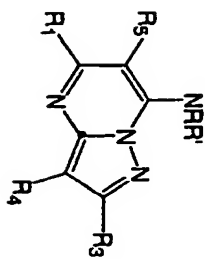
ここで、R₃：(置換) アリール、(置換) ヘテロアリール

R₄, R₅：水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニル、アミノ、アルキルアミノ、(置換) フェニルである。この化合物は、コルチコトロピン放出因子レセプター拮抗作用を有し、用途としては、精神病、神経痛、不安、トラウマストレス、摂食障害、循環器系疾患等が挙げられる。

15

特開平10-101672は、以下の化合物を開示する。

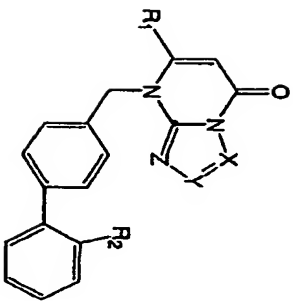
6



ここで、 R_1 : 水素、(置換) 低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、(置換) フェニル

R_5 : 水素、低級アルキルである。この化合物は、アデノシン増強剤として使用される。用途としては、心筋梗塞、脳梗塞の処置が挙げられる。

特開平 7-157485 は、以下の化合物を開示する。

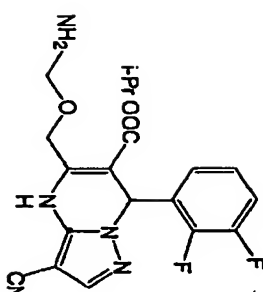


ここで、 R_1 : 水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ

X, Y, Z : N, C R_3 である。この化合物は、アノジオテンシン II 拮抗剤であ

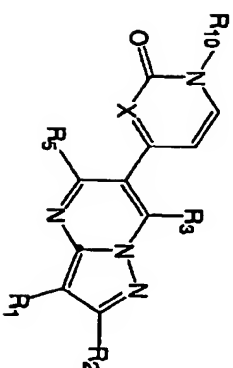
る。用途としては、循環器系疾患、例えば脳卒中の処置に使用される。

EP 0328700A1 は、以下の化合物を開示する。



この化合物は、用途としては、脳循環器障害の処置が挙げられる。

WO 00/53605 は、以下の化合物を開示する。

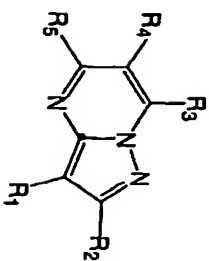


ここで、 X : CH, N

R_1, R_3 : 水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、ヘテロサイクリル;

R_6 : 水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、ニトロである。この化合物は、チロシinkinナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症等の処置が挙げられる。

WO 98/54093は、以下の化合物を開示する。



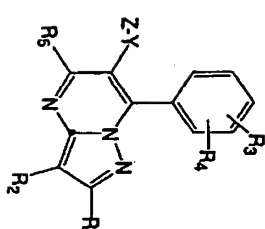
ここで、 R_1 : 水素、(置換) アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換) ヘテロサイクリル、ハロ、OH、(置換) ヘテロアリール;

R_2 , R_3 : 水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロ;

R_4 : 水素、(置換) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換) アルケニル、(置換) アルキニル、(置換) アリール、(置換) ヘテロサイクリル、アルコキシNR R , NO $_2$, OH, NH $_2$, (置換) ヘテロアリール;

R_5 : 水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、NO $_2$, NH $_2$ である。この化合物は、チロシinkinナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症の処置が挙げられる。

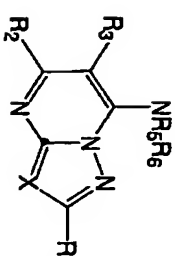
特開平4-270285は、以下の化合物を開示する。



ここで、Yは、低級アルキレン、低級アルケニレン;

Zは、置換アセチル、複素環などである。この化合物は、HMGCoA還元酵素を阻害する。用途としては、高脂血症の処置が挙げられる。

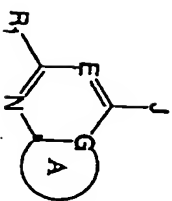
WO 00/44754は、以下の化合物を開示する。



ここで、 R_2 , R_3 : 水素、ハロゲン、(置換) アルキル、(置換) アルケニル、(置換) アリール、(置換) アルキル、(置換) 複素環基、一緒になってアルキレン基

X: N, CR $_4$ である。この化合物は、脂肪蓄積を抑制する。用途としては、肥満、糖尿病、高血圧の処置が挙げられる。

特開 2000-38350 は、以下の化合物を開示する。

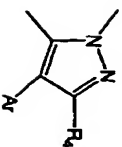


ここで、E: N, C, R₉ (R₉: 水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ)

5 R₁: 水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル) アミノ、ア
リール、ヘテロアリール

J: NR₂R₃, OR₁₀

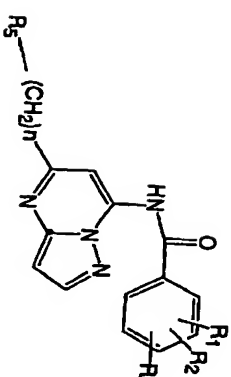
G: C, Nである。A環の置換環として、



10 が挙げられる。この化合物は、コルチコトロピン放出因子 (CRF) 受容体拮抗
作用を有する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

特開 9-169762 は、以下の化合物を開示する。

11



ここで、R₅: カルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、(置換) カルバモイル
(置換基: 低級アルキル、フェニル低級アルキル) ;

5 n: 1~5 である。この化合物の作用は不明である。用途としては、鎮痛、炎症、
抗菌、血糖降下、ガン等における使用が挙げられる。

Khim. - Farm. Zh (1995), 29 (4), 37-38 は、(2,
5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) コハク酸を開示す
る。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

10 (発明が解決しようとする課題)

本発明は、NAD (P) Hオキシダーゼを阻害する新規化合物およびその化
合物を含む組成物を提供することを目的とする。本発明はまた、医薬組成物 (医薬
部外品を含む)、動物薬 (畜産薬、獣医薬、水産薬等) 組成物のほか、例えば、
NAD (P) Hに関連する疾患を診断する診断薬を提供することを目的とする。

15

さらに本発明は、NAD (P) Hオキシダーゼを阻害する新規化合物およびそ
の化合物を含む組成物を提供することにより、炎症、循環障害、増殖活性の亢進
等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳
卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌

12

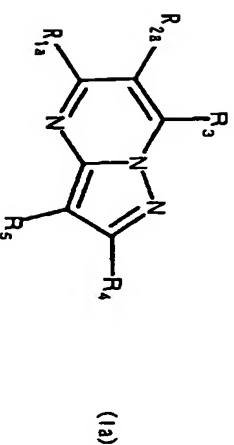
等を治療または予防することを目的とする。

発 明 の 要 旨

以下のピリゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体が、好中球および血管内のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害作用を有することを見出した。NAD (P) Hオキシダーゼを阻害することにより活性酸素 (ROS、スーパーオキシド) 産生が抑制され、種々の循環障害 (例：炎症、循環障害、増殖活性の亢進等) に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等) や胃粘膜障害 (例：胃潰瘍) に対する効果を有する。

本発明によると、以下の項1)～26)が提供され、上記目的が達成される。

1) 式：



(式中、

R_{1a}、R_{2a}、R₃～R₅は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていて
もよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていても

よい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアル、置換されていてもよいアミジン、アジド、ニトロ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい置換チオ、置換されていてもよい置換チオオキシ、置換されていてもよい置換スルフィニル、置換されていてもよい置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、R_{1a}、R_{2a}、R₃～R₅は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になつて環構造を形成してもよい)

で示される化合物 (但し、以下の (1) ～ (10) :

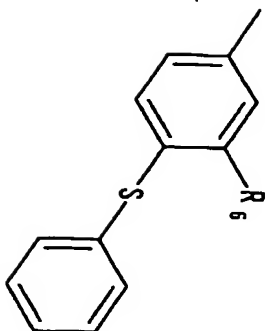
(1) R_{1a}は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が3～8のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニルであり；

R_{2a}は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシニル、カルボキシ低級アルキル、-CONHR₆ (R₆: 水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル)、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、またはハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選択される基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基であり；

R_3 は、水素、またはOHであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、またはハロゲン低級アルキルであり；

R_5 は、



であり、

R_6 は、水素、低級アルキル、または低級アルコキシである、化合物、

(2) R_{1a} 、 R_{2a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、または(置換)フェニルであり；

R_3 は、(置換)アリール、または(置換)ヘテロアリールである、化合物、

(3) R_{1a} は、水素、(置換)低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、または(置換)フェニルである化合物；

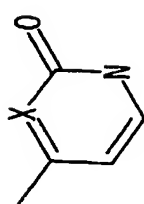
R_{2a} は、水素または低級アルキルであり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(4) R_{1a} は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、またはニトロであり；

R_{2a} は、

15



であり、Xは、CH、Nであり、 R_{2a} の環上の窒素原子は置換されていてもよく；

R_3 、 R_6 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、またはヘテロサイクリルである、化合物、

(5) R_{1a} は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 NO_2 、または NH_2 であり；

R_{2a} は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシ NR_3R_4 、 NO_2 、OH、 NH_2 、または(置換)ヘテロアリールであり；
 R_3 、 R_4 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロであり；

R_6 は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、または(置換)ヘテロアリールである化合物、

(6) R_{2a} は、置換アセチルまたは植素環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり；

R_3 は、置換されていてもよいフェニルである、化合物、

(7) R_{1a} 、 R_{2a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アルキル、(置換)植素環基、または一緒にアラルキレン基であり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

16

(8) R_{1a} は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリアル、またはヘテロアリアルであり；

R_{2a} は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはアルコキシであり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアルコキシであり；

R_6 は、アリアルである、化合物、

(9) R_{1a} は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選択される基で置換された、低級アルキルであ

り；

R_{2a} は、水素であり；

R_3 は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていてもよく；

R_4 および R_6 は、水素である、化合物、

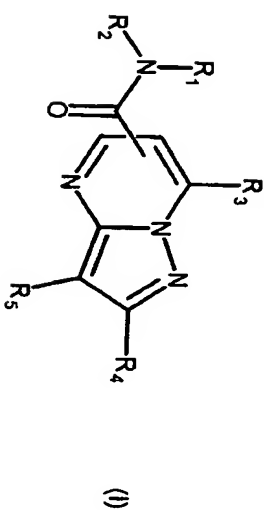
15 (10) (2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル)

コハク酸、

(ここで、(1) ~ (10) に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す) を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、

20 2) R_{1a} および R_{2a} のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、項1) に記載の化合物。

3) 式：



(式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリアル低級アルキルであり、かつ

R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいアリアル低級アルキル、置換されていてもよいアリオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリアル低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

R_1 および R_2 は、隣接N原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

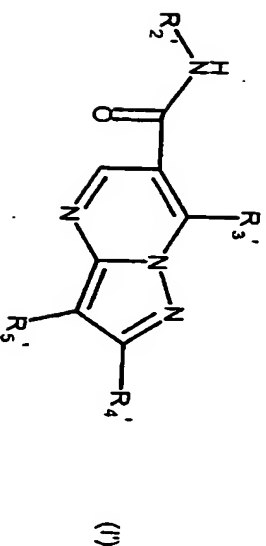
R_3 は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリアルであり；

R_5 は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいアリアル低級アルキル、置換されていても

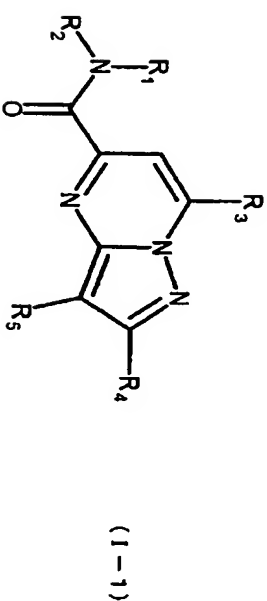
よいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)で示される、項1)に記載の化合物

(但し、式：



10 (式中、 R_2' は、水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり； R_3' は、水素またはヒドロキシであり； R_4' は、水素または低級アルキルであり； R_5' は、フェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルであり)で示される化合物を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 4) 式：



(式中、各置換基は上記と同意義)

で示される、項3)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

5 5) R_1' が水素であり； R_2' が置換されていてもよいアリールである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10 6) R_3' が水素または置換されていてもよいアミノである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

7) R_4' が水素である、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

8) R_5' が置換されていてもよいアリールである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 9) R_1' が水素であり； R_2' が置換されていてもよいフェニルであり； R_3' が水素または置換されていてもよいアミノであり； R_4' が水素であり； R_5' が置換されていてもよいフェニルである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10) R_2' の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていて

もよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ低級アルキルオキシ、複素環基低級アルキルオキシ、アミノ低級キニル、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル複素環基オキシ、シアノ低級アルキル、およびフェニルからなる群から選択される1または2以上である、項9)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

11) R_2 が置換されていてもよい複素環基フェニルである、項10)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

12) R_2 が置換されていてもよいヒペラジノフェニル、置換されていてもよいヒペリジノフェニル、または置換されていてもよいヒロリジノフェニルである、項10)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

13) R_6 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリアル低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリアル低級アルキルオキシからなる群から選択される1または2以上である、項9)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

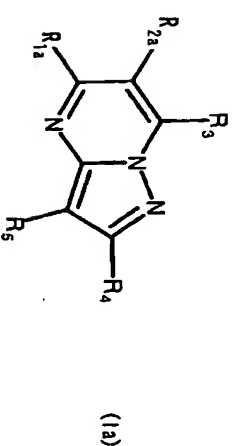
14) 項1)～13)のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。
15) 項1)～13)のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤。

16) 項1)～13)のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD(P)Hに関連する疾患の予防剤または治療剤。

17) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項16)に記載の予防剤または治療剤。

18) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項16)に記載の予防剤または治療剤。

19) 式：



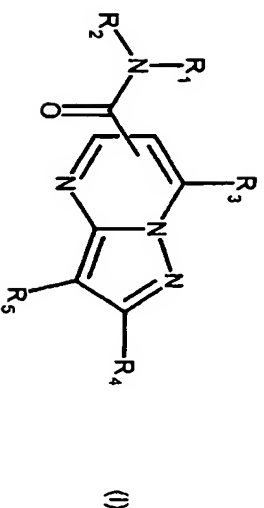
(式中、

R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_6$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、置換されていてもよいアミノ、アジド、ニトロ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい置換チオ、置換されていてもよい置換チオオキシ、置換されていてもよい置換チオオキシ、置換されていてもよい置換

スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_6$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になつて環構造を形成してもよい)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

20) 式：



(式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

R_1 および R_2 は、隣接N原子と一緒になつて、置換されていてもよい複素環を

形成してもよく；

R_3 は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；
 R_6 は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)
 で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

21) ヒトを含む動物に項1)～20)のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、NAD (P) Hに関連する疾患の予防または治療方法。
 22) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項21)に記載の方法。

23) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項21)に記載の方法。
 24) NAD (P) Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための項1)～20)のいずれかに記載の化合物の使用。

25) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項24)に記載の使用。

26) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項24)に記載の使用。

発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明者らは鋭意努力を傾けた結果、NAD (P) H阻害作用を有する上記の骨格を有する化合物を見出した。本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる定義で用いられることが理解されるべきである。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせで用いられる「アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC1からC20アルキルを包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、1-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、n-ヘプチル、n-オクタチル、n-ノニル、n-デシル、テトラヒドロゲラニル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル、およびn-エイコサニルが挙げられる。好ましくはC1からC9アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1からC6アルキル、特に好ましくはC1〜C4アルキルが挙げられる。

「置換されているもよいアルキル」における置換基の好ましい具体例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されているもよい低級アルコキシ、置換されているもよいアリールオキシ、置換されているもよい置換カルボニルオキシ、置換されているもよいカルボニル、ジアゾ、シアノ、置換されているもよいアミノ、置換されているもよいイミノ、置換されているもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されているもよい置換チオ、置換されているもよ

い置換チオオキシ、置換されているもよい置換スルフィニル、置換されているもよい置換スルホニル、スルホ、置換されているもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されているもよいアリール、置換されているもよい植素環基、置換されているもよい植素環オキシ、置換されているもよいアシル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。

なお、本明細書中で、各種の基が「低級」であるとは、その基中の炭素数が1〜10、好ましくは1〜8、より好ましくは1〜6、特に好ましくは1〜4であることをいう。

本明細書中、「置換されているもよいアルキル」におけるアルキル基中の水素を置換する置換基の数は1個〜5個、好ましくは1個〜3個である。置換基の位置は特に限定されない。

本明細書中、「置換されているもよいアルケニル」とは、直鎖状または分枝状のC2からC12アルケニルを包含する。これらは二重結合を可能な位置に可能な個数有することができ、それらの二重結合における配置は(E)配置または(Z)配置を取りうるが、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクタデニル、デラニル、1-デセニル、1-テトラデセニル、1-オクタデセニル、9-オクタデセニル、1-エイコセニル、3,7,11,15-テトラメチル-1-ヘキサデセニル等を含む。好ましくはC2からC8アルケニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルケニ

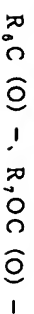
ルが挙げられる。この中では特にビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルが好ましい。本明細書中、「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

5 本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

10 本明細書中、「置換されていてもよいアルキニル」とは、直鎖状または分枝状のC2からC12アルキニルを包含する。これらは三重結合を可能な位置に可能な個数有することができるが、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（プロパルギル）、2-ブチニル、2-ペンテニル-4-イニル等の炭素数2ないし20の二重結合を有していてもよいアルキニル基等が挙げられる。好ましくはC2からC8アルキニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルキニルが挙げられる。本明細書中、「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

15 本明細書中、「置換されていてもよいアルキニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシおよびアシル基である。

20 本明細書中、「置換されていてもよいアシル」とは、置換されていてもよいカルボン酸、置換されていてもよいオキシカルボン酸等から由来するアシル基等が挙げられる。具体的には、式



[式中、R₆、およびR₇はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。好ましくは、式R₆C(O)-で表される基である。

5 本明細書中、R₆およびR₇で示される「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジェニル基等）、アリアル基等が挙げられる。

10 本明細書中、「アシル」の好ましい具体例としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル等の炭素数1ないし6のアルカノイル、ベンゾイル、2,4-ジヒドロキシフェニルカルボニル、2,4-ジヒドロキシ-3-(3-メチル-2-ブテニル)フェニルカルボニル等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

15 20 「置換されていてもよいアシル」におけるアシル基中の水素を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。さらに、「置換されていてもよいアシル」の好ましい例としては、置換されていてもよいアセチル、置換されていてもよいベンゾイル基が挙げられ、ここでベンゾイル基のベンゼン環水素を置換する置換基および置換位置としては、例えば、2-, 3-, または4-フルオロ; 2-, 3-, または4-クロロ; 2-, 3-, または4-ブロモ; 2-, 3-, または4-ヨード; 2-, 3-, または

4-メチル; 2, 3-, 2, 4-, または 2, 5-ジメチル; 2, 6-, 3, 4-, または 3, 5-ジメチル; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または 3, 4, 5-トリメチル; 2-, 3-, または 4-エチル; 2-, 3-, または 4-プロピル; 2-, 3-, または 4-トリプロロメチル; 2-, 3-, または 4-メトキシ; 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-, または 3, 5-ジメトキシ; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または 3, 4, 5-トリメトキシ; 2-, 3-, または 4-エトキシ; 2-, 3-, または 4-プロポキシ; 2-, 3-, または 4-トリプロロメトキシ; 2-, 3-, または 4-ジプロ; 2-, 3-, または 4-ニトロ; ならびにこれらの置換基および置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

15 本明細書中、「トリ置換シリル」とは、シリル ($-SiH_3$) の3個の水素が置換されている基をいう。トリ置換シリルは、好ましくは、置換されていてもよいトリアルキルシリル、ジアルキルモノアリールシリル、またはモノアルキルジアリールシリルである。トリアルキルシリルの具体的な例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 t -ブチルジメチルシリルが挙げられる。モノアルキルジアリールシリルの例としては、 t -ブチルジフェニルシリルなどが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の脂肪族炭化水素基とは、直鎖状または分岐状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）をいう。

25 本明細書中、「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」

と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明朗書中、「低級アルコキシ」としては、その低級アルキルは前記定義と同
一であるが、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、¹イソプロポキシ、ブト
キシ、イソブトキシ、ネオブトキシ、ターブトキシ、ペントキシ、イソペントキ
シ等の炭素数1ないし6のアルコキシが挙げられる。「置換されていてよい」とは、
上述した「置換されていてよい」と称される「アルキル」の場合と同様
である。

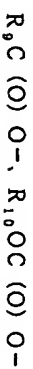
本明細書中、「低級アルケニルオキシ」としては、その低級アルケニルは前記定義と同一であるが、例えば、ヒニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-エチル-1-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルケニルオキシが挙げられる。「置換されている」とは、上述した「置換されているもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「アリールオキシ」とは、具体的に、式

$$R_gO-$$

〔式中、 R_g は、「置換されていてもよいアリール」の定義と同一である〕等で表わされる基等が挙げられる。例えば、フェノキシ等が挙げられる。

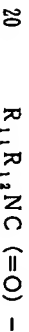
本明細書中、「置換されていてもよい置換カルボニルオキシ」とは、具体的には、式



5 [式中、 R_9 、および R_{10} は、「置換されていてもよいアシル」の定義と同一である]等て表わされる基等が挙げられる。例えば、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、複素環カルボニルオキシ等が挙げられる。

10 本明細書中、「アルキルカルボニルオキシ」としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルオキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル」とは、式



「式中、 R_{11} 、 R_{12} は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルボニル、置換されていてもよいアリールスルボニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、

置換されていてもよい複素環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または R_{11} 、および R_{12} は隣接N原子と一緒に置換されていてもよい複素環を形成してもよい]等て表わされる基等が挙げられる。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、具体的には、例えば、カルバモイル、N-モノ低級アルキルカルバモイル、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-低級アルコキシカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-置換フェニルカルバモイル基等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

10 上記の「N-モノ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-イソペンチルカルバモイル、N-ネオペンチルカルバモイル、N-ターペンチルカルバモイル、N-1-エチルプロピルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

20 上記の「N、N-ジ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N、N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-プロピルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-ブチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-イソプロピルカルバモイル、N、N-ジブチルカルバモイル、N-エチル-N-プロピルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイル、N-イソプロピル-N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル

イル等が挙げられる。

- 上記の「N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-エチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-プロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ヘキサチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-セプチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-オクタチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ノナチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-デカチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ウンデカチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ドデカチルカルバモイル等の炭素数2～7のN-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル基が挙げられる。

- 上記の「N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は3ないし13であるN-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、例えば、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル、N-メトキシ-N-エチルカルバモイル、N-メトキシ-N-プロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ヘキサチルカルバモイル、N-メトキシ-N-セプチルカルバモイル、N-メトキシ-N-オクタチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ノナチルカルバモイル、N-メトキシ-N-デカチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ウンデカチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ドデカチルカルバモイル等が挙げられる。

- 上記の「N-置換フェニルカルバモイル」の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ等が挙げられ、それらの意味は前記定義と同様であ

- るが、「N-置換フェニルカルバモイル」の好ましい具体例としては、例えば、(4-メチルフエニル)カルバモイル、(4-エチルフエニル)カルバモイル、(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4, 6-ジヒドロキシ-2-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジヒドロキシ-4-メトキシフェニル)カルバモイル、(3, 4-ジメトキシ-2-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシ-3-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフエニル)カルバモイル、(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフエニル)カルバモイル等が挙げられる。

- 本明細書中、「置換されているよいアミノ」としては、例えば、アミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルアミノ、カルバモイルアミノ、低級アルコキシ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルアミノ等が挙げられる。「置換されているよい」とは、上述した「置換されているよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。該置換基は、アミノのN原子と一緒にあって、複素環を形成して

もよい。

上記の「モノ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等の炭素数1ないし6のモノ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

上記の「ジ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は2ないし20であるジ低級アルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、ブチルメチルアミノ、ブチルエチルアミノ、イソブチルメチルアミノ、イソブチルエチルアミノ等が挙げられる。

上記の「低級アルキルカルボニルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルアミノ基が挙げられる。

本明細書中、「イミノ」とは、 $CR_{1,3}-NH-CR_{1,4}$ 基または $CR_{1,5}=NH$ 基をいい、ここで、 $R_{1,3} \sim R_{1,6}$ は、水素、前記「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシエニルスルホニル）、アルキルスルホニル、カルバモイル等を意味する。

35

本明細書中、「置換されていてもよいイミノ」における置換基の例としては、ヒドロキシ、アルコキシ、「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシエニルスルホニル）、アルキルスルホニル、カルバモイル等が挙げられる。「置換されていてもよいイミノ」は、例えば、イミノ、ヒドロキシイミノ（オキシム）、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ、ペンシルイミノ、ベンザイルオキシイミノ、ベンゾイルイミノ、アセチルイミノ、プロピオニルイミノ、tert-ブトキシカルボニルイミノ、メチルスルホニルイミノ、4-メトキシフェニルスルホニルイミノ等が挙げられる。特にイミノ、メチルイミノ、ジメチルイミノ、ジエチルイミノ、アセチルイミノが好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアミジノ」とは、 $-C(=NH)NH_2$ 基をいい、「置換されていてもよいアミジノ」における置換基は、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様であり、いずれの窒素原子が置換されてもよい。

本明細書中、「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルカジェニル等が挙げられる。上記のシクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビシクロ[3. 2. 2]ノニル、ビシクロ[3. 3. 1]ノニル、ビシクロ[4. 2. 1]ノニル、ビシクロ[4. 3. 1]デシル、アダマンチル等の炭素数3ないし20のシクロアルキル基等が挙げられる。上記のシクロアルケニル基の例としては、例えば、2-

36

シクロペンチル-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロアルケニル基等が挙げられる。上記のシクロアルカジェニル基の例としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロアルカジェニル基等が挙げられる。

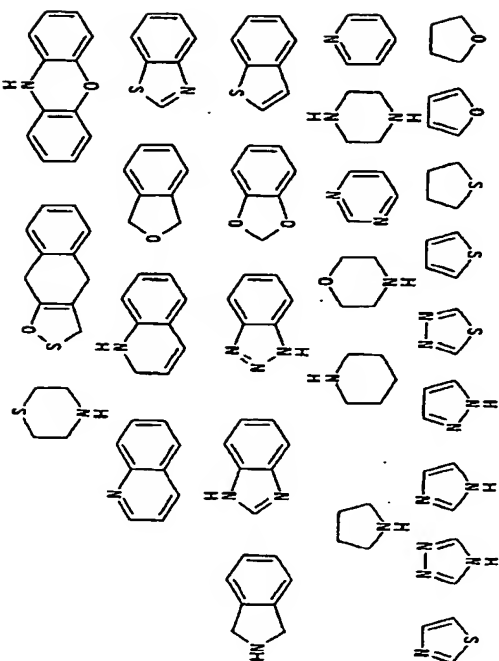
本明細書中、「置換されていてもよいアリール」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、(1-ナフチル、2-ナフチル等)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル(9-フルオレニル、1-フルオレニル等)等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。(置換)アリールとは、非置換アリールと置換アリールの両方を含む。

ここで、「置換されていてもよいフェニル」のベンゼン環の置換基および置換位置としては、例えば、2-, 3-, または4-フルオロ; 2-, 3-, または4-クロロ; 2-, 3-, または4-ブロモ; 2-, 3-, または4-ヨード; 2-, 3-, または4-メチル; 2, 3-, 2, 4-, または2, 5-ジメチル; 2, 6-, 3, 4-, または3, 5-ジメチル; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメチル; 2-, 3-, または4-エチル; 2-, 3-, または4-プロピル; 2-, 3-, または4-トリフルオロメチル; 2-, 3-, または3, 5-ジメトキシ; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメトキシ; 2-, 3-, または4-エトキシ; 2-, 3-, または4-ブトキシ; 2-, 3-, または4-トリフルオロメトキシ; 2-, 3-, または4-シアノ; 2-, 3-, または4-ニトロ; ならびにこれらの置換基お

よび置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」の複素環基とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基を意味し、例えば、芳香族単環式複素環基、2環性または3環性の芳香族縮合複素環基または非芳香族単環式複素環基等が挙げられる。その単環式複素環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合複素環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インドラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、フリニル、ナチリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチエニル、チアアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリ

ダジニル等が挙げられる。好ましい複素環基としては以下、



から水素原子が一個消失したものが例示される。ここで、水素の欠失位置は、化学的に可能な任意の位置であり得、芳香環上であってもよく、非芳香族環上であってもよい。より好ましくは、5～7員のN原子含有非芳香族環であり、例えば、ヒペリジニル、ヒペリジニル、またはヒロリジニルである。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環オキシ」とは、具体的には、式 $R_{1,0}O-$ 〔式中、 $R_{1,0}$ は置換されていてもよい複素環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。

上記の「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい複素環基」の置換基の好ましい例としては、例えば、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリアルコキシ、置換されていてもよい置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されていてもよい置換チオ、置換されていてもよい置換チオオキシ、置換されていてもよい置換スルフィニル、置換されていてもよい置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。置換基があるとすれば、その数は1個～3個、好ましくは1個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルキルカルボニル基で置換された低級アルキルである。

上記の「低級アルキルカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ヒパロイル、ヘキサノイル等の炭素数2ないし6のアルカノイル基が挙げられる。

上記の「低級アルコキシカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルコキシは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボ

ニル、 α -ブロホキシカルボニル、 α -ブトキシカルボニル等の炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

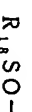
それ以外の置換基の意味するところは、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基の用語として述べた通りである。

本明細書中、「置換されていてもよい一置換チオ」とは、具体的には、式



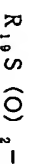
〔式中、 R_{17} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。「一置換チオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ネオブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の炭素数1ないし6の一置換チオ基が挙げられる。

15 本明細書中、「置換されていてもよい一置換チオオキシ」とは、具体的には、式



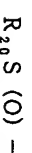
〔式中、 R_{18} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。

20 本明細書中、「置換されていてもよい一置換スルホン酸」とは、具体的には、式



〔式中、 R_{19} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。

「置換されていてもよい一置換スルフィン酸」とは、具体的には、式



〔式中、 R_{20} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。

5 本明細書中、 $R_{17} \sim R_{20}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げられる。

10 上記の「炭化水素基」のアルキル、アルケニル、アルキニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

15 上記の「炭化水素基」のシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基において例示したものと同様のものが挙げられる。

20 上記の「炭化水素基」のアリール基の例としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、（1-ナフチル、2-ナフチル等）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル（9-フルオレニル、1-フルオレニル等）等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。

25 上記の「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「複素環

基」とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有する植系環基を意味し、好ましくは芳香族植系環基であり、例えば、芳香族単環式植系環基、2環性または3環性の芳香族縮合植系環基等が挙げられる。その単環式植系環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合植系環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、アントリル、イソアントリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ペンソチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンニル、キサゾリニル、キノキサリニル、フラタジニル、ナフチリジニル、フリニル、ナテリジニル、カルベリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フエナトリジニル、フエナトリニル、イントリジニル、ピロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾ〔4, 3-a〕ピリダジニル等が挙げられる。この中では、環系原子として酸素原子のみを含有する植系環基、例えば、フリル、ベンゾ〔b〕フリル、2H-ピラゾ-3-イル、イソベンゾフラン、2H-クロメソ-3-イル、キサントニル、クロマニル、イソクロマニル、2H-フロ〔3,

2-b) とラン、シクロペンタ [b] とラン、2H-ベンゾビラニル等がより好ましい。

上記の「置換されているもよい炭化水素基または植素環基」の置換基としては、「置換されているもよい脂肪族炭化水素基」の置換基である「置換されているもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されているもよいアリール」および「置換されているもよい植素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「置換されていてよい脂肪族炭化水素基」の好ましい具体例としては、下記の特に好ましい具体例に加えて、例えば、イソペンチニル、2-ヒドロキシ-3-メチル-アチル、3-ヒドロキシ-2-アエニルプロピル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル)アチル、2-メトキシ-3-メチル-アチル、3-メトキシ-2-アエニルプロピル、2-(2-アチルオキシ)-3-メチル-アチル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)アチル、2-ヒドロキシ-アチル、2-ヒドロキシフェニルカルボニル)アチル、2-ヒドロキシ-3-メチル-ペンチル、2-メトキシ-アチル、2-メトキシ-3-メチル-ペンチル等が挙げられる。

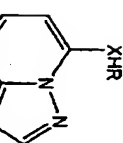
「置換されているよい脂肪族炭化水素基」の特に好ましい具体例としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*n*-ペンチル、*3*-メチルブチル、*2*、*2*-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、*3*-メチルブチル、*4*-メチルペンチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクタチル、*n*-ノニル、デトラヒドロゲラニル、*n*-デシル、*n*-ペンタデシル、トリフルオロメチル、*2*-フロベニル、*2*-ブタニル、*3*-ブタニル、*2*-エチル-*1*-ブタニル、*3*-メチル-*2*-ブタニル、*1*-ペンテニル、*2*-ペンテニル、*4*-ペンテニル、ゲラニル、*2*-フロビニル（フロバニル）、*2*-ブチニル等が挙げ

られる。

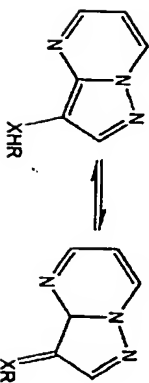
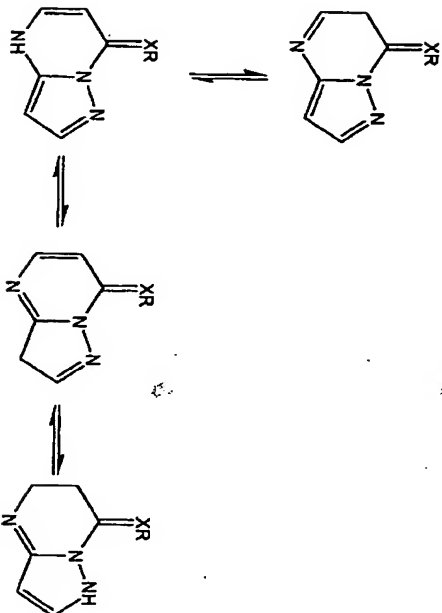
本明細書中、「記号(*)」とは不斉炭素の存在を示し、立体異性体であるR体、S体またはその混合物のいずれかを示す。本発明の化合物には、各種の立体異性体が存在し得るが、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。また、幾何異性体が存在する場合には、シスまたはトランスのいずれであってもよい。

本明細書中、Hは水素、OHはヒドロキシ、Meはメチル、Etはエチル、i-Prはイソプロピル、TBSは、tert-ブチルジメチルシリル、SEMは、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを示す。Bzは、ベンジル、Meは、メチル、Phはフェニル、MOMは、メトキシメチル、TMSはトリメチルシリル、prenylは、アレニル基(すなわち、3-メチル-2-ブテニル基)、prenyloxyはアレニルオキシ、「OC₆H₁₁-C」は、シクロヘキシルオキシ、「OC₆H₁₁-n」は、直鎖のヘキシルオキシ、Tsは、p-トルエンスルホニル、TBSPSは、tert-ブチルジフェニルシリル、Bu^tは、tert-ブチル、i-Prは、イソプロピル、picolyloxyは、ピコリルオキシを示す。また、「()₂」は、二置換であることを示す。(置換)アルキル、(置換)アリールなどにおける(置換)は、その官能基が置換されているものと非置換のもの両方を示すために使用される。

本発明の置換基にα水素を有する化合物は、以下のような互変異性体を有する。



XはOまたはNであり、
XがOのとき、Rは存在せず、
XがNのとき、Rは任意の置換基である。



これらの互変異性体も本発明に含まれる。

本発明化合物 (1 a) は好ましくは化合物 (1) であり、より好ましくは化合物 (1-1) である。化合物 (1 a) において、R_{1 a} は好ましくは置換されていてもよいカルバモイルであり、より好ましくは-CONR₁R₂ である。R_{2 a} は好ましくは水素である。

化合物 (1 a) において、R_{1 a}、R_{2 a}、R₃~R₅ が、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成する場合、該環は、前記の置換されていてもよい複素環や、置換されていてもよい炭化水素環を包含し、5~7 員環が好ましい。

本発明の 1 つの実施形態は、上配式 (1) で示した場合、R₁ が水素であり；R₂ が置換されてもよいアリールであり；R₃ が水素または置換されてもよいアミノであり；R₄ が水素であり；R₅ が置換されてもよいアリールである、化合物である。

本発明の好ましい実施形態は、上配式 (1) で示した場合、R₁ が水素であり；R₂ が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノおよびフェニルからなる群から選択される 1 または 2 以上の置換基で置換されていてもよいアリールであり；R₃ が水素または置換されていてもよいアミノであり；R₄ が水素であり；R₅ が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいア

47

リールである、化合物である。

本発明のさらに好ましい実施形態は、上配式 (1) で示した場合、R₁ が水素であり；R₂ が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノおよびフェニルからなる群から選択される 1 または 2 以上の置換基で置換されたフェニルであり；R₃ が水素または置換されていてもよいアミノであり；R₄ が水素であり；R₅ が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、化合物である。

上記実施形態において、R₂ は好ましくは、置換されていてもよい複素環基で置換されたフェニル、より好ましくは置換されていてもよい 5~7 員 N 原子含有非芳香族複素環基 (例：ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ) で置換されたフェニルである。この場合、「置換されていてもよい」の置換基は、複素環上および/またはフェニル上の任意の位置に存在し得る。R₃ における置換されていてもよいアミノにおける置換基は、好ましくはヘテロ原子が介在してもよい低級アルキレン (例：-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-)、モノまたはジ低級アルキル、置換されていてもよいフェニル (置換基：ハロゲン等) 等である。

本発明のなおさらに好ましい実施形態は、上配式 (1) で示した場合、R₁ が水素であり；R₂ が置換されていてもよい 2-、3-および 4-ピペラジノフェ

48

ニル、置換されていてもよい2-、3-、および4-ピロリジノフェニルならびに置換されていてもよい2-、3-および4-ピロリジノフェニルからなる群から選択され； R_3 が水素であり； R_4 が水素であり； R_6 が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、化合物である。

10

本発明の目的化合物の「塩」としては、製薬上許容される塩が好ましく、例えばは無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ塩とのなどが挙げられる。無機塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 N 、 N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、過塩素酸、ヨウ化水素酸などの塩が挙げられる。有機酸との塩としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

25

49

本発明の化合物が1またはそれ以上のキラル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、該化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。 R -および S -異性体、シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含む R -および S -異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

10

プロドラッグは、化学的または代数的に分解できる基を有するNAD (P) H オキシダーゼ阻害活性を有する化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインピボにおいて薬学的に活性な化合物となる化合物である。該化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、酸誘導体が哺乳動物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (Bungard, H., Design of Prodrugs, p.p. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。例えば、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。該化合物が有している酸性基から誘導される単純な脂肪族のまたは芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。さらに好ましくは、酸性基のC1-C6アルキルエステル (例えば、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエ

25

50

ステル、tert-ブチルエステル)、モルホリノエチルエステル、およびN、N-ジエチルグリコールミドエステルである。メチルエステルであるプロドラッグは、例えば、一般式(1a)で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化メチル(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. 28, 956-6として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。エチルエステルであるプロドラッグは、例えば、一般式(1a)で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化エチル(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. 1-778-0として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。N、N-ジエチルグリコールミドエステルであるプロドラッグは、一般式(1a)で表わされる化合物のナトリウム塩と2-クロロ-N、N-ジエチルアセトアミド(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. 25, 099-6として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。モルホリノエチルエステルであるプロドラッグは、一般式(1a)で表わされる化合物のナトリウム塩と4-(2-クロロエチル)モルホリノ硫酸塩(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. C4, 220-3として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは(アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

25 本明細書中、「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の他の成分と適合し、
受容者にとって有害ではないことを意味する。

本発明の目的化合物の「溶媒和物」としては、水和物やアルコール和物が例示され、水和物が好ましく、また、含水塩も含まれ、具体的には、一水和物、二水和物、六水和物等が挙げられる。

組成物としては、医薬組成物(医薬部外品を含む)、動物薬(畜産薬、獣医薬、水産薬等)組成物等が挙げられる。すなわち、人や動物におけるNAD(P)H阻害剤として、または、NAD(P)Hに関連する疾患を診断する診断薬としても有用である。

本発明の組成物を用いて処置され得る疾患には、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患(例えば、冠動脈疾患)、脳循環障害(例えば、脳浮腫、脳梗塞)、動脈硬化症(例えば、アテローム性動脈硬化症)、糖尿病合併症、高血圧症、増殖関連疾患等が挙げられる。

以下に本発明の医薬組成物の一般的な調製法を示す。

本発明の化合物は、薬理学的に許容された担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、座剤等の固形製剤、またはシロップ剤、注射剤、懸濁剤、溶液剤、スプレー剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。薬理学的に許容される担体としては、固形製剤における賦形剤、消沈剤、結合剤、崩壊剤、崩壊阻害剤、吸収促進剤、吸着剤、保湿剤、溶解補助剤、安定化剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることができる。又、本発明の組成物には本発明以外のNAD(P)H阻害を有する物質を配合することも可能である。非経口の投与経路と

しては、静脈内注射、筋肉内注射、経鼻、直腸、膈および経皮等が挙げられる。

固形製剤における賦形剤としては、例えば、グルコース、ラクトース、スクロース、D-マンニトール、結晶セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、カオリンおよび尿素等が挙げられる。

固形製剤における滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ホウ酸末、コロイド状ケイ酸、タルクおよびポリエチレングリコール等が挙げられる。

固形製剤における結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパノール、白糖、D-マンニトール、結晶セルロース、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン溶液、ゼラチン溶液、ポリビニルピロリドン、リン酸カルシウム、リン酸カリウム、およびシエラック等が挙げられる。

固形製剤における崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カンテン末、ラミナラン末、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプン、ステアリン酸モノグリセリド、ラクトースおよび纖維素グリコール酸カルシウム等が挙げられる。

固形製剤における崩壊阻害剤の好適な例としては、水素添加油、白糖、ステアリン、カカオ脂および硬化油等が挙げられる。

固形製剤における吸収促進剤としては、例えば、第4級アンモニウム塩基類およびラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

固形製剤における吸着剤としては、例えば、デンプン、ラクトース、カオリン、ベントナイトおよびコロイド状ケイ酸等が挙げられる。

固形製剤における保湿剤としては、例えば、グリセリン、デンプン等が挙げられる。

固形製剤における溶解補助剤としては、例えば、アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等が挙げられる。

固形製剤における安定化剤としては、例えば、ヒト血清アルブミン、ラクトース等が挙げられる。

固形製剤として錠剤、丸剤等を調製する際には、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）のファルムで被覆していてもよい。錠剤には、必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。座剤の形態に成形する際には、上記に列挙した添加物以外に、例えば、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、半合成グリセライド等を添加することができる。

液状製剤における溶剤の好適な例としては、注射用水、アルコール、プロピレ

ンダリコール、マクロゴール、ゴマ油およびトウモロコシ油等が挙げられる。

5 液状製剤における溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、
 フロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、ト
 リアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウムお
 よびクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

10 液状製剤における懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールア
 ミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノフロピオン酸、レシチン、塩化
 ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面
 活性剤、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメ
 チルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、
 ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピ
 ルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

15 液状製剤における等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、
 D-マンニトール等が挙げられる。

20 液状製剤における緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩およ
 びクエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

液状製剤における無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール、塩化ベ
 ンザルコニウムおよび塩化フロカイン等が挙げられる。

25 液状製剤における防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、
 クロロブタノール、ベンジルアルコール、2-フェニルエチルアルコール、デヒ

55

ドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

5 液状製剤における抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、
 α-トコフェロールおよびシステイン等が挙げられる。

10 注射剤として調製する際には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張
 であることが好ましい。通常、これらは、バクテリア保留フィルター等を用いる
 る過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化する。さらにこれらの処理後、凍
 結乾燥等の方法により固形物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤
 （塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノールまたはこれ
 らの混合溶液等）を添加してもよい。

15 さらに、必要ならば、医薬組成物は、着色料、保存剤、香料、矯味矯臭剤、甘
 味料等、ならびに他の薬剤を含んでもよい。

20 本明細書中、「投与する」とは、本発明の化合物またはそれを含む医薬組成物
 を、単独で、または他の治療剤と組み合わせて投与することを意味する。組み合
 わせは、例えば、混合物として同時に、別々であるが同時にもしくは並行して；
 または逐次的にかのいずれかで投与され得る。これは、組み合わされた薬剤が、
 治療混合物としてともに投与される提示を含み、そして組み合わせた薬剤が、別々
 であるが同時に（例えば、同じ個体へ別々の静脈ラインを通じての場合）投与さ
 れる手順もまた含む。「組み合わせ」投与は、第1に与えられ、続いて第2に与
 えられる化合物または薬剤のうちの1つを別々に投与することをさらに含む。

25 本明細書中、「NAD(P)Hに関連する疾患の兆候が見られる前にNAD(P)
 Hオキシダーゼ阻害剤を投与する」とは、例えば、上述したようなNAD(P)

56

H)に関連する疾患の状態または兆候が医師の診断により確認されるか、または各患者が自覚する時点よりも前に、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤を上記のように投与することを意味する。

5 本明細書中、「高血圧」とは、加齢性高血圧、副腎性高血圧、良性高血圧、境界型高血圧、本態性高血圧、ゴールドブラッド高血圧、特発性高血圧、動揺性高血圧、悪性高血圧、蒼白性高血圧、門脈圧亢進、分娩後高血圧、原発性高血圧、肺高血圧、腎性高血圧、腎血管性高血圧、二次性高血圧、もしくはは全身性静脈性高血圧、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

10 本明細書中、「糖尿病性合併症」とは、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパシー、もしくはは糖尿病性網膜症、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

15 本明細書中、「動脈硬化」とは、冠動脈硬化、肥厚性動脈硬化、高血圧性動脈硬化、動脈中膜硬化、メンテヘルク動脈硬化、結節性動脈硬化、閉塞性動脈硬化、末梢性動脈硬化、もしくはは老年性動脈硬化、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

20 本明細書中、「冠動脈疾患」とは、狭心症、冠動脈瘤、冠動脈硬化、冠動脈血栓症、冠動脈血管痙攣、心筋梗塞、もしくはは心筋気絶、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療

上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

5 本明細書中、「脳卒中」とは、高血圧性脳内出血、脳梗塞、一過性虚血発作、もしくははクモ膜下出血、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

10 本明細書中、「虚血性疾患」とは、心筋梗塞、もしくはは発作、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

15 本明細書中、「神経変性障害」とは、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性、脳腫瘍、もしくはは以前に関連した疾患、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

20 本明細書中、「肺循環障害」とは、肺動脈血栓、塞栓症、肺水腫、肺高血圧症、もしくはは慢性肺性心、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

25 本明細書中、「腎炎」とは、免疫複合体性糸球体腎炎、糸球体腎炎、免疫関連糸球体腎炎 (例えば、増殖性糸球体腎炎)、慢性糸球体腎炎、もしくはは増殖性糸球体腎炎、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要

とされる関連疾患をいう。

5 本明細書中、「関節炎」とは、急性リウマチ性関節炎、慢性関節リウマチ、ク
ラミジア関節炎、慢性吸収性関節炎、乳び関節炎、腸疾患に基づく関節炎、ライ
ラリア性関節炎、淋病性関節炎、通風性関節炎、血友病性関節炎、肥厚性関節炎、
若年性関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、新生子ウサギの関節炎、結節性
10 関節炎、アルカプトン尿性関節炎、乾癬性関節炎、もしくは化膿性関節炎、また
はNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一殿式 (I a) で表わ
される化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾
患をいう。

15 本明細書中、「炎症性疾患」とは、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症ショック、
成人呼吸窮迫症候群、脾臓炎、トラウマにより引き起こされるショック、気管支
喘息、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、脳内
出血、脳梗塞、心不全、心筋梗塞症、乾癬、複発性繊維維症、脳卒中、急性気管支
炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節症、痛風、脊
20 髄炎、強直性脊椎炎、ロイター症候群、乾癬関節症、脊椎炎、年少者関節症また
は年少者強直性脊椎炎、反応性関節症、感染性関節炎または感染後の関節炎、淋
菌性関節炎、結核性関節症、ウイルス性関節炎、菌による関節炎、梅毒性関節炎、
ライム病、「尿管炎症候群」により引き起こされる関節炎、結節性多発動脈炎、
過敏症肺管炎、Luegene肉芽腫症、多発性筋痛リウマチ、関節細胞リウ
マチ、カルシウム結晶沈殿関節症、偽通風、非関節性リウマチ、滑液膜炎、腱滑
膜炎、上顎炎 (テニス肘)、手根管症候群、繰り返し使用による障害 (タイピン
25 グ)、関節炎の混合形態、神経障害性関節症疾患、出血性関節症、血管性紫斑病、
肥厚性骨関節症、多中心性網組織球症、特定の疾患により引き起こされる関節炎、
血色素沈着症、線状赤血球病および他のヘモグロビン異常症、高リポ蛋白血症、

低γ-グロブリン血症、上皮小体機能亢進症、末端肥大症、家族性地中海熱、Be
h at 病、全身性自己免疫疾患紅はん性、もしくは再発性多発性軟骨炎のような
疾患、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一殿式 (I
a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とさ
5 れる関連疾患をいう。

10 本明細書中、「癌」とは、癌腫 (例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟
骨肉腫、骨肉性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内
皮腫、骨髄腫、中皮腫、ユーズング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌腫、
脾臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮
脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄核癌、気管支原生癌、腎細胞癌、
肝細胞癌腫、胆管癌、絨毛癌、セミロー、胎生期癌、ウイルス腫瘍、頭部癌、
15 精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、もしくは上皮癌)、またはNAD (P)
Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一殿式 (I a) で表わされる化合物の
治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

20 様々な送達系が公知であり、そして本発明の化合物を投与するために用いられ
得る (例えば、リボソーム、微粒子、マイクロカプセルなど)。導入方法として
は、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、および経口経路が挙
げられるがそれらに限定されない。化合物または組成物は、任意の好都合な経路
25 により (例えば、注入またはボラス注射により、上皮または粘膜内層 (例えば、
口腔粘膜、直腸粘膜および腸粘膜など) を通しての吸収により) 投与され得、そ
して他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与され得る。投与は、全身的または局
所的であり得る。さらに、本発明の薬学的化合物または組成物を、任意の適切な
経路 (脳室内注射および髄腔内注射を包含し; 脳室内注射は、例えば、Omm a
y a リザーバのようなリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルにより容易に

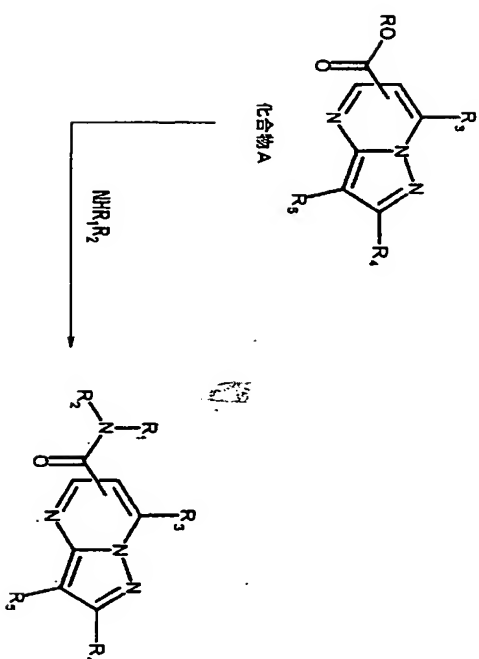
され得る)により中枢神経系に導入することが望まれ得る。例えば、吸入器または吸霧器の使用、およびエアロゾル化剤を用いた処方により、肺投与もまた使用され得る。

- 5 本発明の化合物の投与量は、被験体の年齢、体重、症状または投与方法などにより異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり、経口投与の場合、0.01mg〜10gであり、好ましくは、0.1mg〜1g、1mg〜100mg、0.1mg〜10mgなどであり得る。非経口投与の場合、0.01mg〜1gであり、好ましくは、0.01mg〜100mg、0.1mg〜100mg、1mg〜100mg、0.1mg〜10mgなどであり得る。
- 10

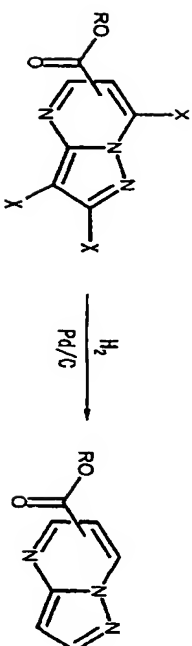
(発明を実施するための最良の形態)

- 本発明で用いられる化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、それ自体公知の方法により容易に製造することができる。該方法の具体例として、例えば以下の製造方法またはそれに準じる方法が挙げられる。化合物(1a)の製法として、化合物(1)の製法を例示する。
- 15

式(1)に含まれる本発明の化合物は、以下の化合物Aと、任意の適切なアミンから合成され得る：

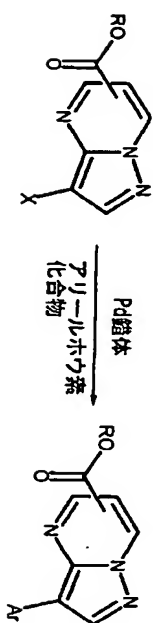


当該反応は、当業者に周知のアミド化反応の条件に準じて行えばよい。化合物Aの置換基 R_3 〜 R_5 は、好ましくはハロゲン置換基等から誘導され得る。例えば、ハロゲン置換基を水素原子に置換するには、例えば、以下の反応式(1)



に示されるように、Pd/Cおよび H_2 等の反応条件でおこなえばよい。

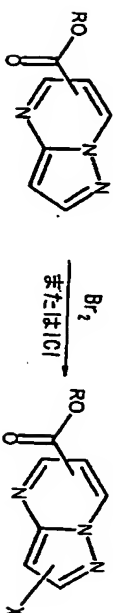
ハロゲン置換基をアリールに置換するには、例えば、以下の反応式(11)



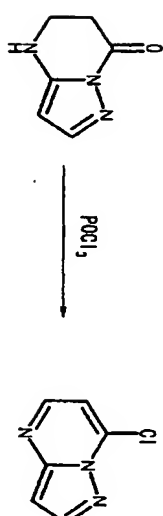
に示されるように、Pd錯体およびアリールホルム酸化合物を用いて、いわゆる Suzuki 反応に準じておこなえばよい。

- 5 また例えば、化合物番号 A-253 のようなアルキニル基を導入する場合には、Pd錯体およびアセチレン化合物を用いて、いわゆる Sonogashira 反応に準じておこなえばよい。

- 10 芳香族環上にハロゲンを置換する方法もまた、周知である。例えば、臭素または一塩化ヨウ素などにより、芳香族環上の水素原子は容易にハロゲン化され得る。

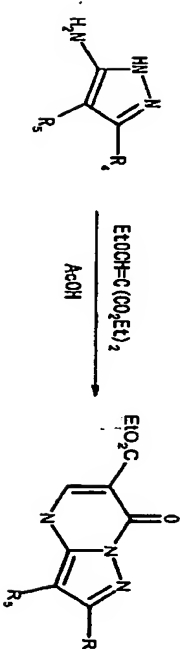


環骨格上のケトンを、ハロゲン化する方法も当業者に周知の方法に準じて行えばよい。



- 5 本発明の式 (I) の化合物のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成する方法は、公知である。例えば、Novinson, T.; Robins, R. K.; Matthews, T. R., J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299, および Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227 を参照のこと。

以下の反応式 (IV)



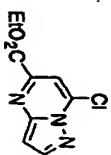
- 10 に示されるように、ピラゾール環とエトキシメチレンピラネートとの反応、さらに、生じたケトンのハロゲン化により、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成することもできる。

- 15 以上のように、本発明について、その詳細を種々の形態で記載したが、本明細書における具体的な実施形態および実施例は、単なる例示であって、本発明の範囲は、例示される特定の実施形態または実施例には決して限定されないことが理解される。

実 施 例

(実施例 1)

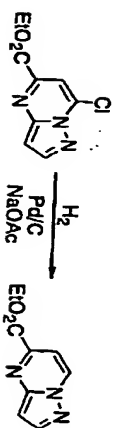
- 5 (7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエス
テルの合成)



- Novinson, T.; Roblins, R. K.; Matthews, T.
R., J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299 に従い合
10 成した。

(実施例 2)

- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)

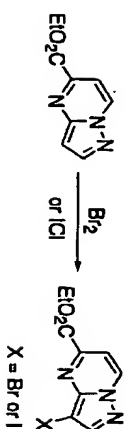


- 15 7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエス
テル (15.0 g)、酢酸ナトリウム (6.54 g)、10%パラジウム炭素 (6
65 mg) の酢酸エチル-エタノール (1-1, 50 mL) 懸濁液を水素雰囲気
下攪拌した。反応終了後、反応液をろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶

かし、水、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。黄色残渣をエタノールより再結晶し、淡黄色針状晶 (9.9 g, 78%) を得た。
mp: 114-115°C.

(実施例 3)

- 5 (3-フロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエス
テルおよび3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチ
ルエステルの合成)



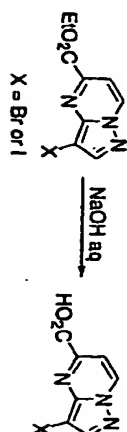
- 10 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (6.0
0 g) のクロロホルム (60 mL) 溶液に、氷冷下、臭素 (1.61 mL) のク
ロロホルム (3 mL) 溶液を滴下した。同温 15 分間攪拌後、水 (100 mL)
を加え、重曹で中和した。反応混合液をクロロホルムで抽出し、抽出層を食塩水
で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結
15 晶し、黄色柱状晶 (8.03 g, 95%) を得た。Mp: 113-114°C.

- ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (1.5
3 g)、五酸化二ヨウ素 (23 mg) のクロロホルム (15 mL) 溶液に、40°C
下、一塩化ヨウ素 (0.70 mL) を滴下した。生じる反応懸濁液を同温 30 分
間攪拌後、クロロホルムで希釈し、重曹水で中和した。クロロホルムで抽出し、
20 抽出層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣
を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶 (2.13 g, 98%) を得

た。m.p.: 145-146℃。

(実施例 4)

- 3-アロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸および 3-
 ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

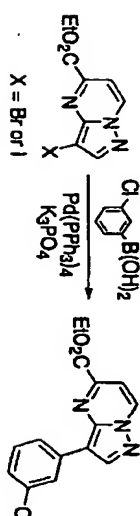


- 3-アロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステ
 ル (3. 00 g) のメタノール (200 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水
 溶液 (11 mL) を加え、生じる懸濁液を室温下 30 分間攪拌後、氷冷下、2 規
 定塩酸 (22 mL) にて中和した。メタノールを減圧留去して得られた析出物を
 濾取し、水洗、乾燥後、黄色固体 (2. 60 g, 97%) を得た。M.p.: 約 20
 0℃ (昇華)。

- 3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステ
 ル (2. 10 g) より同様にして黄色固体 (1. 82 g, 95%) を得た。m.p.:
 約 215℃ (約 200℃にて昇華)。

(実施例 5)

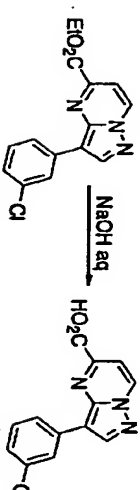
- (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カル
 ボン酸エチルエステルの合成)



- 3-アロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステ
 ル (18. 00 g)、3-クロロフェニルほう酸 (12. 50 g)、りん酸カリ
 ウム (31. 12 g)、ジオキサン 200 mL の混合液を窒素気流下で攪拌して
 テトラキス (トリフェニルホスファイン) パラジウム (0) (1. 50 g)、を加
 え、3 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水 150 mL に注ぎ込み、ト
 ルエン 300 mL で抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで
 乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢
 酸エチル-トルエン=8:2) で精製して、3-(3-クロロフェニル)ピラゾ
 ロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (18. 05 g,
 89%) を褐色柱状晶で得た。m.p.: 126-129℃。

(実施例 6)

- (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カル
 ボン酸の合成)

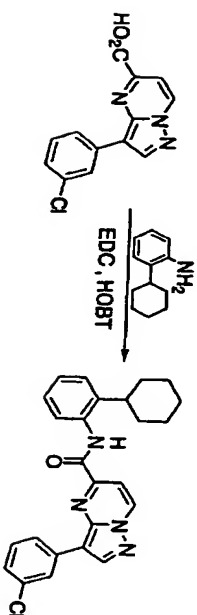


- 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボ

ン酸エチルエステル (18.00g)、メタノール120ml、テトラヒドロフラン120mlの混合液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸60mlを滴下し、析出する結晶を濾取し、3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (14.02g、86%) を黄色針状晶で得た。

(実施例7)

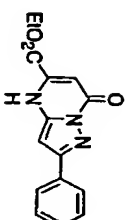
(N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミドの合成)



3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (0.08g)、2-シクロヘキシルアニリン (0.06g)、N,N-ジメチルホルムアミド2ml混合液に、1-ヒドロキシベンゾトリアzol (0.05g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.07g)、を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水20mlを注ぎ込み、酢酸エチル80mlで抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製した後、酢酸エチルで再結して、N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミド (0.08g、64%) を黄色針状晶で得た。mp: 160.2-161.4℃。

(実施例8)

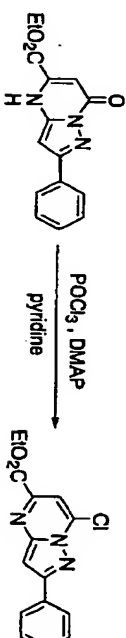
(7-オキソ-2-フェニル-4,7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227を参考に合成した。mp: 256-257℃。

(実施例9)

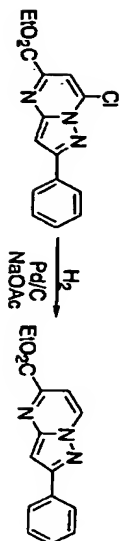
(2-フェニル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



7-オキソ-2-フェニル-4,7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルより7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp: 135-137℃。

(実施例 10)

(2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチル
エステルの合成)



2-フェニル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン
酸エチルエステルより、前述したピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カル
ボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp: 180-181℃。

10 (実施例 11)

(2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

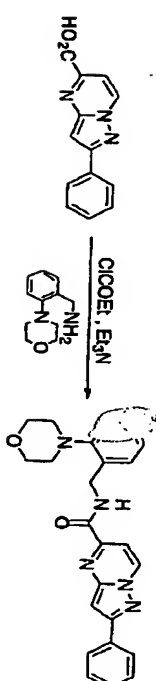


2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエ
ステルより、前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリ
ミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。

(実施例 12)

(N-(2-モルホリノフェニル)メチル 2-フェニルピラゾロ [1, 5-
a] ピリミジン-5-アミドの合成)

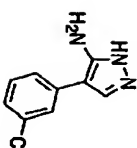
71



2-フェニル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (120
mg)、トリエチルアミン (0.091ml) のテトラヒドロフラン (10ml)
溶液に、-40℃でクロロ炭酸エチル (0.053ml) を加えた。更に、2-
モルホリノベンジリアミン (115mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液
を加えた後、-20℃まで昇温させた。反応溶液を減圧留去した後水を加え、ク
ロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去
した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、アセトノー
ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N-(2-モルホリノフェニル)メチ
ル 2-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミド (142mg、
69%) を得た。mp: 190-192℃。

(実施例 13)

(2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール)



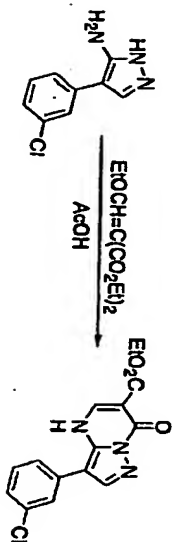
15

J. Heterocyclic Chem., 1995, 32, 291. に従
い合成した。

72

(実施例 14)

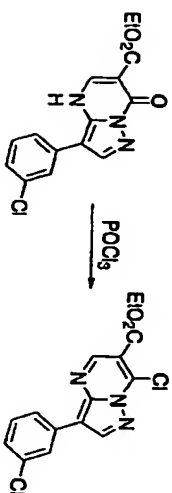
(7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



- 5 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール(5.73g)の酢酸(57ml)にジエチルエトキシメチレンクロネート(6.58ml)を加え、5時間加熱還流した。酢酸を減圧留去した後、酢酸エチル(30ml)を加え、15分間加熱還流した。反応液を冷却後析出物を濾取し、7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル(7.15g, 76%)を得た。
- 10

(実施例 15)

(3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)

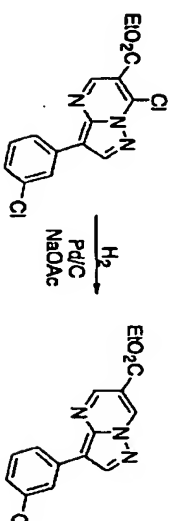


- 15 7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより、7-クロロピラゾロ

[1,5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に成した。mp: 140-141℃。

(実施例 16)

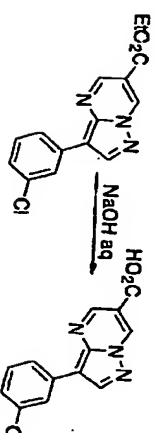
(3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



- 5 3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより前述したピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp: 134.5-135.5℃。
- 10

(実施例 17)

(3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボン酸の合成)

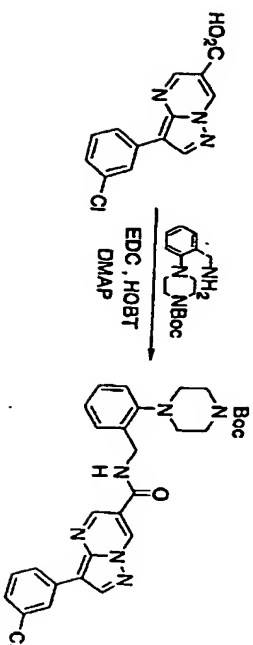


- 15 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボ

ン酸エチルエステルより前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。mp: 272-275℃ (分解)。

5 (実施例18)

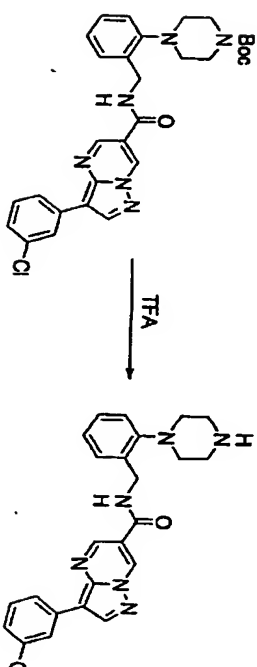
(N-(2-(4-tert-ブチルキカルボニルピペラジノ)フェニル)メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-アミドの合成)



10 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸より、前述したN-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミドの合成法に従い合成した。
mp: 201-202℃ (分解)。

15 (実施例19)

(N-(2-ピペラジノフェニル)メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-アミドの合成)



5 N-(2-(4-tert-ブチルキカルボニルピペラジノ)フェニル)メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-アミド (300mg)、トリフルオロ酢酸 (0.42ml) のクロロホルム (6ml) 溶液を6時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷、2N水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製した後、テトラヒドロフラン-ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N-(2-ピペラジノフェニル)メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-アミド (220mg, 90%) を得た。mp: 185-188℃。

10 これらの合成方法は、ここに具体的に示された化合物の類似体においても、同様な方法により適用可能である。

15

(実施例20)

(種々の合成実施例)

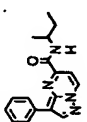
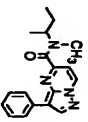
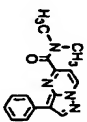
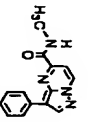
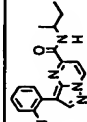
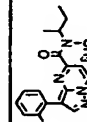
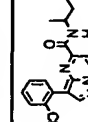
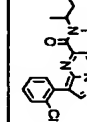
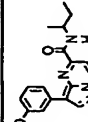
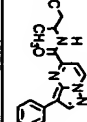
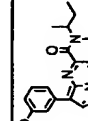
上記実施例に記載の手法に従って、本発明の化合物をさらに合成した。合成した化合物のうちいくつかについて、融点および¹H-NMRを測定した。NMR

は、以下の条件を用いて行った：

¹H-NMR値は、重シメチルスルホキシド (DMSO-d₆)、重クロロホルム (CDCl₃)、重ビリジン (pyridine-d₅) 溶液中テトラメチルシランを内部標準として測定した。δ 値は、ppmで、結合定数 (J) はHz で表記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、quint は五重線、sextは六重線、mは多重線、brは、幅広線を意味する。

ここで合成した化合物の構造は、以下の表1および2に示されるとおりである。
各化合物について、測定されたものについて、融点およびNMRの結果を示す。

(表1)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-1	-	-
	A-2	-	-
	A-3	-	-
	A-4	-	-
	A-5	-	-
	A-6	-	-
	A-7	-	-
	A-8	-	-
	A-9	-	-
	A-10	-	-
	A-11	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-12	-	-
	A-13	-	-
	A-14	-	-
	A-15	-	-
	A-16	-	-
	A-17	-	-
	A-18	-	-
	A-19	-	-
	A-20	-	-
	A-21	-	-
	A-22	-	-
	A-23	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-24	-	-
	A-25	-	-
	A-26	-	-
	A-27	-	-
	A-28	-	-
	A-29	-	191-192
	A-30	-	-
	A-31	-	-
	A-32	-	-
	A-33	-	-
	A-34	-	-

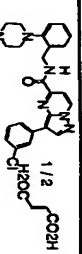
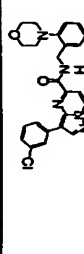
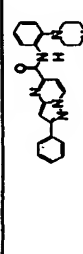
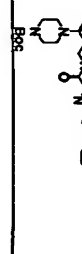
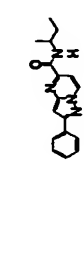

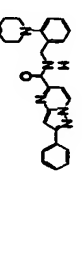
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-35	-	-
	A-36	-	-
	A-37	-	-
	A-38	-	-
	A-39	-	-
	A-40	-	-
	A-41	-	-
	A-42	-	-
	A-43	-	-
	A-44	-	-
	A-45	-	-
	A-46	-	-
	A-47	-	-
	A-48	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.86(3H, s), 2.34(4H, br), 2.91(4H, t, J=4.8Hz), 7.16-7.33(4H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.89(2H, d, J=7.2Hz), 7.96(1H, m), 8.44(1H, d, J=7.5Hz), 8.50(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.54(1H, br, s).	155-166

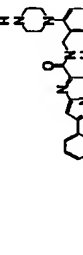

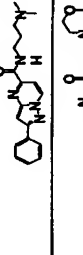
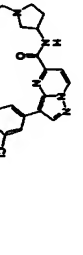

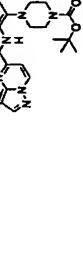
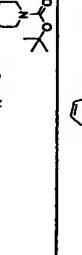
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-49	-	203-205
	A-50	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.80-2.90(3H, m), 7.13-7.28(3H, m), 7.34(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.42-7.48(1H, m), 7.90-7.96(2H, m), 8.48(1H, s), 8.47-8.52(1H, m), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.59(1H, br).	194-196
	A-51	-	147-149
	A-52	-	-
	A-53	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.98(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 1.66(2H, m), 4.12(1H, m), 5.36(2H, s), 7.33-7.47(5H, m), 7.63(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(1H, s), 8.82(1H, d, J=6.9Hz), 8.98(1H, s).	-
	A-54	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.03(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=6.6Hz), 1.69(2H, m), 4.15(1H, m), 7.28-7.71(6H, m), 7.73(1H, d, J=6.9Hz), 8.41(1H, s), 8.74(1H, d, J=6.9Hz).	-
	A-55	-	104-107
	A-56	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-57	-	210-211
	A-58	-	169-171
	A-59	-	-
	A-60	-	-
	A-61	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.00(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, d, J=6.8Hz), 1.65(2H, m), 4.07-4.17(1H, m), 7.05(1H, d, J=0.9Hz), 7.41-7.53(3H, m), 7.66(1H, br.s), 7.70(1H, d, J=7.2Hz), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.9Hz)	-
	A-62	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.02(4H, t, J=4.5Hz), 4.01(4H, t, J=4.5Hz), 4.79(2H, d, J=6.0Hz), 6.99(1H, d, J=0.9Hz), 7.12-7.52(7H, m), 7.72(1H, d, J=6.9Hz), 7.98-8.01(2H, m), 8.78(1H, dd, J=7.2, 0.6Hz), 9.01(1H, br.t)	-
	A-63	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.84(4H, br.m), 3.07(4H, t, J=4.5Hz), 7.13-7.23(2H, m), 7.29-7.32(1H, m), 7.49-7.57(4H, m), 7.69(1H, d, J=6.9Hz), 8.13-8.16(2H, m), 8.44(1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 8.38(1H, d, J=7.2Hz), 10.95(1H, s)	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-64	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.00(4H, t, J=4.8Hz), 3.19(4H, t, J=4.8Hz), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 6.99(1H, d, J=0.9Hz), 7.13(1H, td, J=7.2, 1.5Hz), 7.21-7.32(6H, m), 7.72(1H, d, J=7.2Hz), 7.97-8.01(2H, m), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.9Hz), 9.07(1H, br.t)	-
	A-65	-	-
	A-66	-	-
	A-67	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.84(1H, m), 2.43(2H, m), 2.76(2H, m), 2.98(1H, m), 3.70(2H, s), 4.67(1H, m), 7.24-7.37(6H, m), 7.43(1H, t, J=7.5Hz), 7.75(1H, d, J=7.2Hz), 7.86(1H, br.d, J=7.8Hz), 8.10(1H, br.s), 8.17(1H, br.t), 8.51(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.2Hz)	-
	A-68	-	-
	A-69	-	-
	A-70	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.91(8H, m), 7.13-7.28(3H, m), 7.45(1H, ddd, J=8.0, 5.0, 0.6Hz), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 8.25(1H, ddd, J=8.0, 2.4, 1.5Hz), 8.54(1H, s), 8.55(1H, dd, J=8.0, 0.6Hz), 8.82(1H, dd, J=5.0, 1.5Hz), 8.91(1H, d, J=7.2Hz), 9.34(1H, dd, J=1.5, 0.6Hz)	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-71	-	-
	A-72	-	-
	A-73	-	-
	A-74	-	-
	A-75	-	-
	A-76	-	-
	A-77	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-78	-	-
	A-79	-	-
	A-80	-	-
	A-81	-	-
	A-82	-	-
	A-83	-	-
	A-84	-	-
	A-85	-	-
	A-86	-	-
	A-87	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-88	-	-
	A-89	-	-
	A-90	-	-
	A-91	-	-
	A-92	-	-
	A-93	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-94	-	-
	A-95	-	-
	A-96	-	-
	A-97	-	-
	A-98	-	-
	A-99	-	-
	A-100	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-116	-	-
	A-117	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.40-1.65(1H, m), 2.08-2.22(1H, m), 2.87(1H, dd, J=9.8, 4.7Hz), 3.17-3.32(3H, m), 3.41-3.51(1H, m), 7.12-7.21(3H, m), 7.33(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.85-7.90(1H, m), 7.90(1H, d, J=7.2Hz), 7.97(1H, t, J=2.0Hz), 8.	-
	A-118	-	-
	A-119	-	-
	A-120	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-121	-	-
	A-122	-	-
	A-123	-	-
	A-124	-	-
	A-125	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.53(2H, t, J=8.0Hz), 2.65(2H, t, J=5.1Hz), 2.69(2H, t, J=5.1Hz), 2.85(2H, t, J=6.0Hz), 3.86(2H, t, J=5.1Hz), 3.94(2H, t, J=5.1Hz), 7.23-7.28(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.2Hz), 7.37(1H, t, J=7.8Hz), 7.82(1H, ddd, J=7.8, 1.5, 1.2Hz), 8.16(1H, t, J=2.0Hz), 8.	-
	A-126	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-127	-	-
	A-128	-	-
	A-129	-	-
	A-130	-	-
	A-131	-	-
	A-132	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 7.34(1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 7.40(1H, s), 7.48(1H, t, J=7.4Hz), 7.82(1H, t, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=7.4Hz), 8.15(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.4Hz), 8.40(1H, d, J=1.8Hz), 8.56(1H, s), 8.91(1H, t, J=7.4Hz), 9.78(1H br.s).	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-133	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.40-1.68(8H, m), 1.80-2.14(2H, m), 4.08-4.14(1H, m), 7.28(1H, dd, J=7.7, 1.8Hz), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.76(1H, t, J=7.7Hz), 8.12(1H, t, J=1.8Hz), 8.51(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.7Hz), 10.68(1H, br.s).	-
	A-134	-	-
	A-135	-	-
	A-136	-	-
	A-137	-	-
	A-138	-	-
	A-139	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-140	-	-
	A-141	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.50-1.65(1H, m), 2.02-2.25(1H, m), 2.10(3H, s), 2.91-3.01(1H, m), 3.09-3.25(4H, m), 7.12-7.22(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.86-7.92(2H, m), 7.99(1H, t, J=2.0Hz), 8.33-8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10	-
	A-142	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.51-1.65(1H, m), 2.02-2.16(1H, m), 2.10(3H, s), 2.91-3.02(1H, m), 3.09-3.25(4H, m), 7.12-7.22(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.86-7.92(2H, m), 7.99(1H, t, J=1.8Hz), 8.33-8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10	-
	A-143	-	-
	A-144	-	-
	A-145	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-146	-	-
	A-147	-	-
	A-148	-	-
	A-149	-	-
	A-150	-	-
	A-151	-	-
	A-152	-	-
	A-153	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-154	-	-
	A-155	-	-
	A-156	-	-
	A-157	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.19-1.39(2H, m), 1.67-1.78(2H, m), 2.46-2.58(1H, m), 2.60-2.72(2H, m), 2.98-3.08(2H, m), 7.13-7.28(3H, m), 7.34(1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.2Hz), 7.47(1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.94(3H, m), 8.42-8.47(1H, m), 8.48(1H, s), 8.98(1H, d, J=7.2Hz), 10.	-
	A-158	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.10-1.27(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.20-2.33(1H, m), 2.23(3H, s), 2.60-2.71(2H, m), 3.01-3.10(2H, m), 7.12-7.25(3H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.44-7.51(1H, m), 7.88-7.93(3H, m), 8.43-8.47(1H, m), 8.47(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.5	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-159	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.41-1.57(2H, m), 1.66-1.77(2H, m), 1.92(6H, s), 2.27-2.41(1H, m), 2.62-2.74(2H, m), 3.08-3.19(2H, m), 7.12-7.32(4H, m), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 7.87-7.95(1H, m), 8.03(1H, t, J=2.0Hz), 8.37-8.43(1H, m), 8.52(1H, s), 8.	-
	A-160	-	-
	A-161	-	-
	A-162	-	-
	A-163	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-164	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.79-2.88(8H, m), 5.15(2H, s), 7.09-7.25(6H, m), 7.31-7.50(5H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, d, J=8.7Hz), 8.43(1H, s), 8.49-8.54(1H, m), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.48-10.58(1H, br).	-
	A-165	-	-
	A-166	-	-
	A-167	-	-
	A-168	-	-
	A-169	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-170	-	-
	A-171	¹ H-NMR(δ-DMSO) δ: 2.78(6H, s), 7.11(1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 7.19(2H, m), 7.28(1H, m), 7.71(1H, d, J=7.2Hz), 7.85-7.95(2H, m), 8.35(1H, m), 8.85(1H, s), 9.35(1H, d, J=7.2Hz), 10.35(1H, s).	-
	A-172	-	-
	A-173	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.25(2H, t, J=8.2Hz), 4.70(2H, t, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.3Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.60(1H, d, J=7.3Hz), 7.85(1H, t, J=7.3Hz), 8.15(1H, s), 8.36(1H, d, J=7.3Hz), 8.52(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.7Hz).	-
	A-174	-	-
	A-175	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-176	-	-
	A-177	-	-
	A-178	-	-
	A-179	-	-
	A-180	-	-
	A-181	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-182	-	-
	A-183	-	-
	A-184	-	-
	A-185	-	-
	A-186	-	-
	A-187	-	-
	A-188	-	-

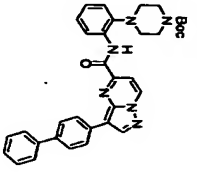
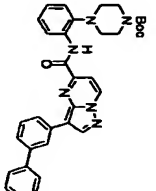
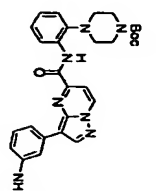
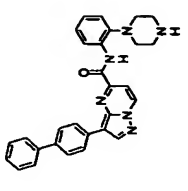
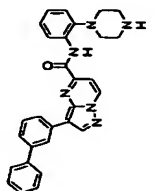
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-189	-	-
	A-180	-	-
	A-191	-	-
	A-192	-	-
	A-193	-	-
	A-184	-	-

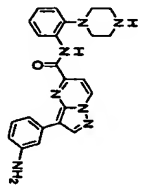
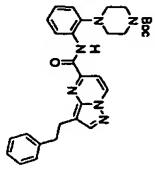
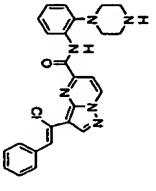
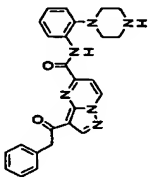
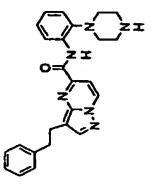
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-195	-	-
	A-196	-	-
	A-197	-	-
	A-198	-	-
	A-199	-	-
	A-200	-	-
	A-201	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-202	-	-
	A-203	-	-
	A-204	-	-
	A-205	-	-
	A-206	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-207	-	-
	A-208	-	-
	A-209	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.60(4H, m), 2.76(4H, m), 7.13-7.26(3H, m), 7.32(1H, t, J=7.7Hz), 7.41(2H, t, J=7.7Hz), 7.74(1H, s), 7.78 (2H, d, J=7.7Hz), 7.94(1H, d, J=7.3Hz), 8.52(1H, m), 8.54(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.3Hz), 10.51(1H, s).	-
	A-210	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.60(4H, m), 2.76(4H, m), 4.60(2H, s), 7.15-7.38(8H, m), 8.07(1H, d, J=7.2Hz), 8.56(1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 8.74(1H, s), 8.95 (1H, d, J=7.2Hz), 10.78(1H, s).	-
	A-211	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-212	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.85(8H, s), 3.00(4H, s), 7.12-7.36(10H, m), 7.86(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.47- 8.53(1H, m), 8.85(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.49-10.56(1H, br).	-
	A-213	-	-
	A-214	-	-
	A-215	-	-
	A-216	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-217	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.9(4H, m), 3.12(4H, m), 7.1, 1.31(4H, m), 7.38(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.50(1H, s), 8.59(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.81(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.95(1H, s).	-
	A-218	-	-
	A-219	-	-
	A-220	-	-
	A-221	-	-

(題1のつぎ)

化合物序号	化学式	NMR	熔点(°C)
A-222		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.90-3.10(4H, m), 4.55(2H, s), 6.55(1H, d, J=7.4Hz), 7.10-7.40(7H, m), 7.86(1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 7.89(1H, d, J=7.4Hz), 8.39(1H, s), 8.66(1H, dd, J=7.4, 2.2), 8.83(1H, d, J=7.4Hz), 8.95(1H, d, J=2.2Hz), 10.78(1H, br.s).	-
A-223		-	-
A-224		-	-
A-225		-	-
A-226		-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物序号	NMR	熔点 (°C)
	A-227	-	-
	A-228	-	-
	A-229	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.77-2.88(8H, m), 4.41(2H, s), 6.78(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.44(8H, m), 7.78(2H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=7.2Hz), 8.39(1H, s), 8.49-8.55(1H, m), 8.81(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.55(1H, br).	-
	A-230	-	-
	A-231	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-232	-	-
	A-233	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.88-2.97(8H, m), 7.18-7.28(3H, m), 7.98-8.01(3H, m), 8.52(1H, m), 8.63(1H, s), 8.73(2H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 8.93(1H, d, J=6.9Hz), 10.52(1H, s).	-
	A-234	-	-
	A-235	-	-
	A-236	-	-
	A-237	-	-

111

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-238	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.00-1.96(11H, m), 2.80-2.89(8H, m), 3.81(2H, d, J=6.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.7Hz), 7.11-7.26(3H, m), 7.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.41(1H, s), 8.50-8.56(1H, m), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.57(1H, br).	-
	A-239	-	-
	A-240	-	-
	A-241	-	-
	A-242	-	-

112

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-243	-	-
	A-244	-	-
	A-245	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.86(8H, s), 5.17(2H, s), 7.10-7.28(6H, m), 7.32-7.39(1H, m), 7.79-7.85(1H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.7Hz), 8.44(1H, s), 8.49-8.54(1H, m), 8.61(1H, dd, J=4.8, 1.2Hz), 8.71-8.74(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.56(1H, br).	-
	A-246	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.85(8H, s), 5.16(2H, s), 7.09-7.28(6H, m), 7.35-7.40(2H, m), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 7.80(2H, d, J=9.0Hz), 8.43(1H, s), 8.49-8.54(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.56(1H, br).	-
	A-247	-	-

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-248	-	-
	A-249	-	-
	A-250	-	-
	A-251	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.73-2.82(8H, m), 7.11-7.35(8H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.87-7.92(2H, m), 8.10(1H, s), 8.48-8.53(1H, m), 8.53(1H, s), 8.90(1H, d, J=7.2Hz), 10.58-10.64(1H, br).	-
	A-252	-	-

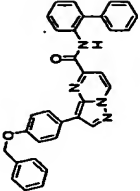
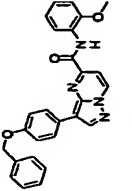
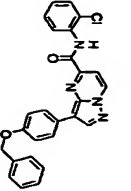
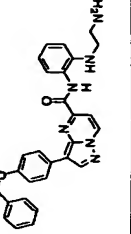
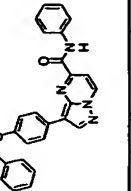
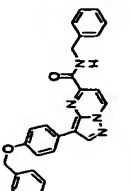
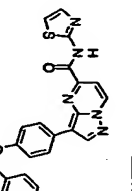
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-253	-	-
	A-254	¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2.88-2.95(4H, br), 3.30-3.37(4H, br), 7.17-7.37(4H, m), 7.44-7.51(4H, br), 7.53(1H, t, J=7.5Hz), 7.79(1H, d, J=7.2Hz), 7.99(1H, s), 8.05(1H, d, J=7.5Hz), 8.38(1H, d, J=7.5Hz), 8.91(1H, s), 9.43(1H, d, J=7.2Hz), 10.40(1H, br.s).	-
	A-255	-	-
	A-256	-	-
	A-257	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.92-2.04(4H, m), 2.55(4H, t, J=4.8Hz), 7.01-7.18(3H, m), 7.41-7.87(4H, m), 7.79-7.85(1H, m), 7.93(1H, d, J=7.2Hz), 7.94-8.01(2H, m), 8.37(1H, s), 8.49-8.55(1H, m), 8.96(1H, d, J=7.2Hz), 10.61-10.67(1H, br).	-

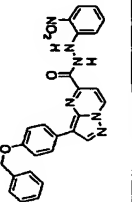
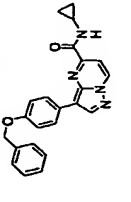
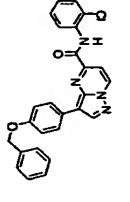
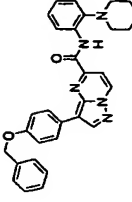
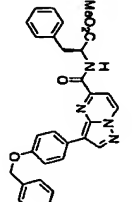
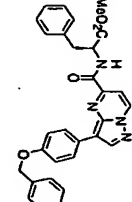
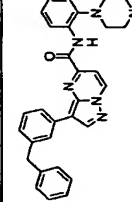
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-258	-	-
	A-259	-	-
	A-260	-	-
	A-261	-	-
	A-262	-	-
	A-263	-	-
	A-264	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-295	-	-
	A-266	-	-
	A-267	-	-
	A-268	-	-
	A-269	-	-
	A-270	-	-
	A-271	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 5.17(2H, s), 7.11(1H, d, J=3.5Hz), 7.17(2H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.51(5H, m), 7.58(1H, d, J=3.5Hz), 7.78(1H, d, J=7.1Hz), 7.90(2H, d, J=8.9Hz), 8.50(1H, s), 8.87(1H, d, J=7.1Hz), 10.78(1H, s).	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-272	-	-
	A-273	-	-
	A-274	-	-
	A-275	-	-
	A-276	-	-
	A-277	-	-
	A-278	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-279	-	-
	A-280	-	-
	A-281	-	-
	A-282	-	-
	A-283	-	-
	A-284	-	-
	A-285	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-286	-	-
	A-287	-	-
	A-288	-	-
	A-289	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.86(6H, s), 2.94-2.98(4H, m), 7.10-7.33(9H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.46(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.54(1H, br).	-
	A-290	-	-

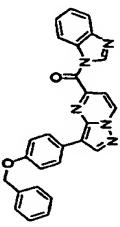
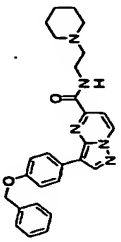
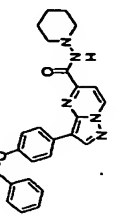
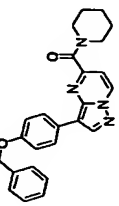
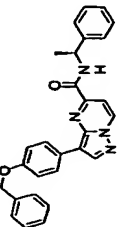
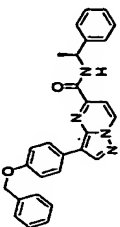
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-291	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.86(4H, s), 2.96(4H, s), 6.86-7.02(3H, m), 7.12-7.35(6H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.56(1H, br).	-
	A-292	-	-
	A-293	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ: 4.85(2H, br), 5.17(2H, s), 6.44-6.51(1H, m), 6.63(2H, d, J=8.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.2Hz), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.14(1H, s), 7.30-7.49(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.2Hz), 8.27(2H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, s), 9.26(1H, d, J=7.2Hz), 10.7(1H, br).	-
	A-294	-	-
	A-295	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.55(1H, br), J=8.0Hz), 3.01(1H, dd, J=14.1, 7.2Hz), 3.09(1H, dd, J=14.1, 7.2Hz), 3.88-3.90(2H, m), 4.37(1H, m), 5.17(2H, s), 7.11(2H, d, J=9.0Hz), 7.19-7.52(10 H, m), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 7.85(2 H, d, J=9.0Hz), 8.04(1H, br, d, J=7.5Hz).	-

(表1のつぎ)

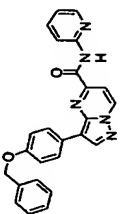
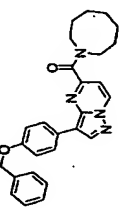
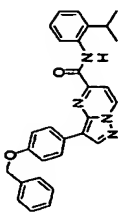
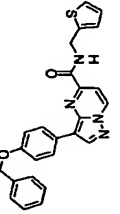
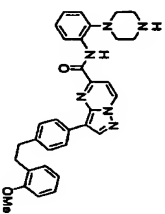
化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-296	-	-
	A-297	-	-
	A-298	-	-
	A-299	-	-
	A-300	-	-
	A-301	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.87(8H, s), 2.96-3.10(4H, m), 7.13-7.37(7H, m), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 8.49(1H, s), 8.48-8.54(1H, m), 8.87(1H, d, J=7.2Hz), 10.54-10.56(1H, br).	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-302	-	-
	A-303	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43(1H, m), 1.83-1.94(3H, m), 2.37(2H, m), 2.73(2H, m), 3.24(2H, m), 3.63(2H, m), 4.09(2H, m), 5.15(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 7.40(2H, t, J=7.8Hz), 7.48(2H, d, J=7.8Hz), 7.62(1H, d, J=7.5Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz)	-
	A-304	-	-
	A-305	-	-
	A-306	-	-
	A-307	-	-

123

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-308	-	-
	A-309	-	-
	A-310	-	-
	A-311	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.89(2H, d, J=6.0Hz), 5.13(2H, s), 6.99(1H, dd, J=4.8, 3.6Hz), 7.06-7.11(3H, m), 7.26(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 7.32-7.48(5H, m), 7.73(1H, d, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=6.9Hz), 8.15(1H, br t, J=6.0Hz), 8.43(1H, s), 8.79(1H, d, J=7.4Hz)	-
	A-312	-	-

124

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-313	-	-
	A-314	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.86(6H, s), 2.89-3.00(4H, m), 3.78(3H, s), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.36(7H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.58(1H, br).	-
	A-315	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.03(2H, quint, J=7.2Hz), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 2.87-2.93(4H, m), 3.10-3.18(4H, m), 7.11-7.34(8H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.31(1H, s), 8.54-8.60(1H, m), 8.80(1H, d, J=7.2Hz), 10.97-11.04(1H, br).	-
	A-316	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.80(3H, s), 5.15(2H, s), 5.73(1H, d, J=7.2Hz), 7.33-7.45(6H, m), 7.47-7.51(4H, m), 7.85(1H, d, J=7.1Hz), 7.98(2H, d, J=9.0Hz), 8.47(1H, s), 8.77(1H, d, J=7.1Hz), 8.86(1H, br, d, J=7.2Hz).	-
	A-317	-	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-318	-	-
	A-319	-	-
	A-320	-	-
	A-321	-	-
	A-322	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ: 2.84-2.89(4H, m), 3.06-3.09(4H, m), 5.18(2H, s), 6.75(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.22-7.24(2H, m), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=7.2Hz), 8.20(2H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, s), 9.30(1H, d, J=7.2Hz), 10.37(1H, s).	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-323	-	-
	A-324	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.91(6H, d, J=6.3Hz), 2.27-2.38(2H, m), 2.77-2.89(4H, m), 7.10-7.25(3H, m), 7.33-7.45(2H, m), 7.79-7.85(2H, m), 7.92(1H, d, J=7.2Hz), 8.42(1H, s), 8.48-8.53(1H, m), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.56-10.83(1H, br).	-
	A-325	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ: 2.89 (4H, s), 5.14(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.16-7.27(2H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.42(2H, t, J=7.2Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=7.4Hz), 7.94(2H, d, J=8.7Hz), 8.41(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 8.76(1H, s), 9.37(1H, d, J=7.4Hz).	-
	A-326	-	-
	A-327	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.91-3.22(6H, m), 4.88-4.79(2H, m), 5.07-5.13(2H, m), 6.99-7.34(1H, m), 7.68-7.82(3H, m), 8.35-8.59(2H, m), 8.75-8.81(1H, m).	-

(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-328	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.24-3.87(4H, m), 5.15(2H, s), 5.76-5.86(1H, m), 7.14-7.17(2H, m), 7.30-7.63(1H, m), 7.89-8.02(2H, m), 8.44(1H, s), 8.73(1H, m), 9.23-9.29(1H, m).	-
	A-329	-	-
	A-330	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.80-2.82(4H, br), 2.86-2.88(4H, br), 7.15-7.23(3H, m), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, d, J=7.2Hz), 8.23(2H, d, J=8.7Hz), 9.01(1H, s), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, d, J=1.8Hz), 9.82(1H, s).	264-266(d)
	A-331	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.81(4H, br), 2.87(4H, br), 2.88-2.89(4H, br), 7.12-7.22(3H, m), 7.33-7.37(1H, m), 7.52(1H, t, J=7.8Hz), 7.94(1H, d, J=7.8Hz), 8.17(1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 8.30(1H, t, J=1.8Hz), 9.06(1H, s), 9.14(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, s), 9.82(1H, s).	230-232

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-332	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.81(4H, s), 2.85-2.87(4H, br d, J=4.8Hz), 4.66(2H, d, J=5.4Hz), 7.07(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 8.95-8.97(1H, m), 9.08-9.09(1H, m), 9.19(210-212
	A-333	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.81(4H, s), 2.85-2.87(4H, m), 4.66(2H, d, J=5.7Hz), 7.07(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.5Hz), 7.32-7.33(2H, m), 7.50(1H, t, J=8.1Hz), 8.15(1H, dd, J=7.8, 0.9Hz), 8.91-9.03(1H, m), 9.12(1H, t, J=2.1Hz), 9.20(1H, br	185-188
	A-334	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.88(2H, t, J=8.2Hz), 2.24-2.50(4H, br), 2.60(2H, t, J=8.2Hz), 2.80(4H, t, J=4.5Hz), 7.13-7.28(3H, m), 7.31(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.85-7.91(1H, m), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, t, J=1.7Hz), 8.42-8.48(1H, m),	-
	A-335	-	-
	A-336	-	-

129

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-337	-	-
	A-338	-	-
	A-339	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.05-1.31(3H, m), 1.57-1.68(2H, m), 2.00(2H, d, J=6.3Hz), 2.57-2.69(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 7.14-7.35(4H, m), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.87-7.93(1H, m), 7.95(1H, t, J=1.8Hz), 8.40-8.45(1H, m), 8.49(1H, s), 8.88(1H, d,	-
	A-340	-	-
	A-341	-	-
	A-342	-	-

130

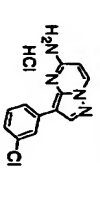
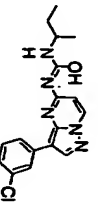
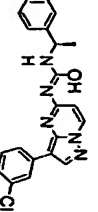
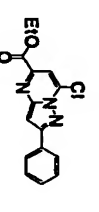
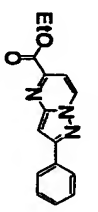
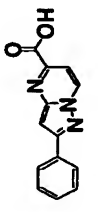
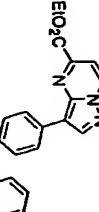
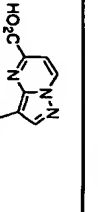
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-343	-	-
	A-344	-	-
	A-345	-	-
	A-346	-	-
	A-347	-	-

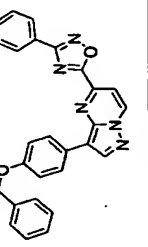
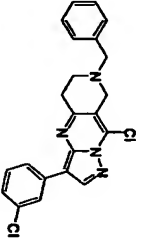
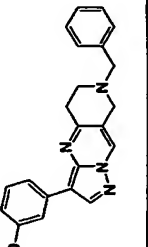
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-348	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.30(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.31-2.49(1H, m), 2.45(2H, q, J=7.2Hz), 2.80-2.71(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 7.11-7.26(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.86-7.96(3H, m), 8.43-8.48(1H, m), 8.49(1H, s), 8	-
	A-349	-	-
	A-350	-	-
	A-351	-	-
	A-352	-	-
	A-353	-	-

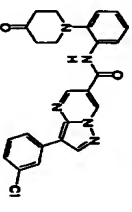
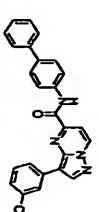
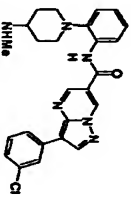
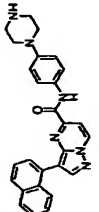
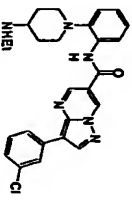
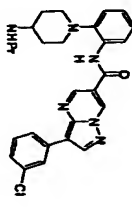
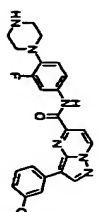
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-354	-	-
	A-355	-	-
	A-356	-	-
	A-357	-	-
	A-358	-	-
	A-359	-	-
	A-360	-	-
	A-361	-	-

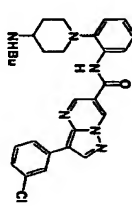
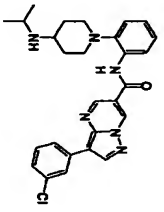
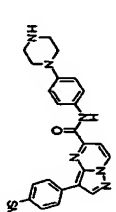
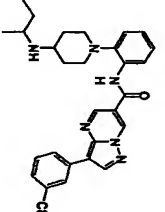
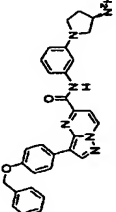
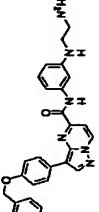
(表1のつぎ)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-362	-	-
	A-363	-	-
	A-364	-	-

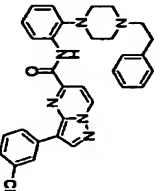
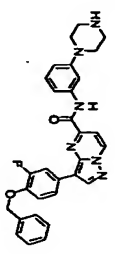
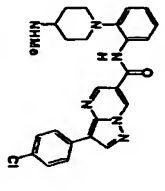
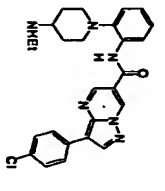
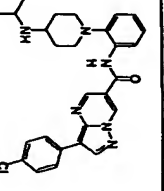
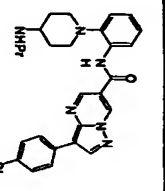
(表2)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-1	-	212-212
	B-2	-	-
	B-3	-	216-217
	B-4	-	-
	B-5	-	193-195
	B-6	-	187-189
	B-7	-	-

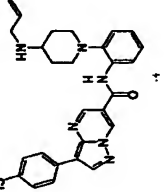
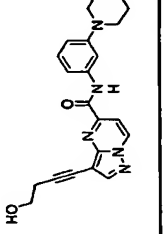
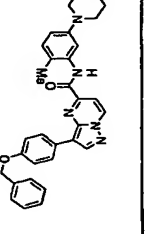
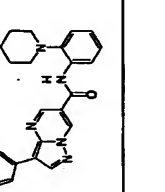
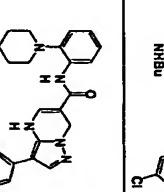
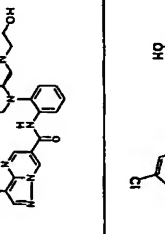
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-8	-	191-192
	B-9	-	206-208
	B-10	-	-
	B-11	-	202-204
	B-12	-	-
	B-13	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-14	-	-
	B-15	-	-
	B-16	-	226-228
	B-17	-	234-236
	B-18	-	246-247
	B-19	-	235-237

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-20	-	229-230
	B-21	-	-
	B-22	-	-
	B-23	-	222-224
	B-24	-	256-261
	B-25	-	134-136

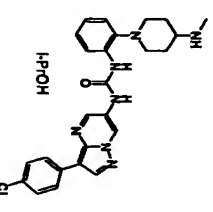
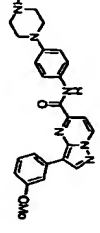
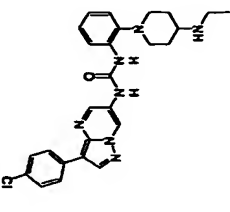
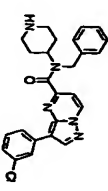
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.03 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=6.9Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5Hz), 6.74 (2H, m), 7.02 (2H, m), 7.20-7.31 (6H, m), 7.57 (1H, m), 7.82 (1H, d, J=7.2Hz), 8.29 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=7.2 Hz), 9.71 (1H, br-s).	-
	B-27	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 5.18 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.43 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.56-7.65 (3H, m), 7.72 (2H, m), 7.96 (1H, m), 8.23 (2H, d, J=9.0Hz), 8.32 (1H, m), 8.69 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.33 (1H, d, J=7.2Hz), 10.72 (1H, s).	-
	B-28	-	184-186
	B-29	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.01 (4H, s), 3.03-3.10 (4H, m), 3.19-3.27 (4H, m), 6.74-6.81 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.18-7.38 (8H, m), 7.67 (1H, t, J=2.1Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.92 (2H, dt, J=8.4, 1.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=7.2Hz), 9.64-9.70 (1H, br-s).	-
	B-30	-	203-204

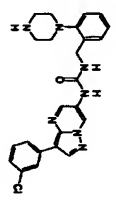
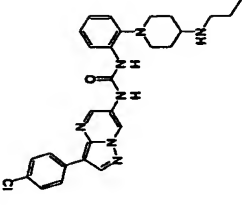
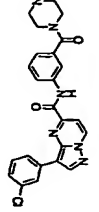
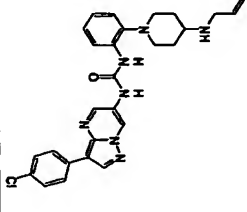
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-31	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 1.34 (6H, t, J=6.9Hz), 2.73 (8H, br), 3.97 (4H, q, J=6.9Hz), 6.93 (1H, s), 7.14-7.34 (4H, m), 7.51 (1H, t, J=7.8Hz), 8.16 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.8Hz), 8.29-8.32 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.39 (1H, br-s).	-
	B-32	-	-
	B-33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=6.8Hz), 2.33-2.46 (1H, m), 2.51 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.74 (1H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 7.11-7.27 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-8.00 (3H, m), 8.41-8.47 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.45-10.51 (1H, br-s).	-
	B-34	-	-
	B-35	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.02-3.21 (8H, m), 7.00 (2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 7.47-7.59 (2H, m), 7.69 (2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 7.82-8.03 (4H, m), 8.14 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 8.50 (1H, br-s), 8.56 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=6.9Hz), 9.64-9.72 (1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
 H ₂ O	B-36	-	137-140
 H ₂ O	B-37	-	-
 H ₂ O	B-38	-	155-157
 H ₂ O	B-39	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
 H ₂ O	B-40	-	196-197
 H ₂ O	B-41	-	151-153
 H ₂ O	B-42	-	-
 H ₂ O	B-43	-	152-153

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-44	-	-
	B-45	-	-
	B-46	-	-
	B-47	-	-
	B-48	-	-
	B-49	-	-

(表20-5き)

化合物	化合物序号	NMR	熔点(°C)
	B-50	-	-
	B-51	-	-
	B-52	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.13-1.29 (2H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.72-2.00 (2H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.58-2.71 (4H, m), 2.99-3.11 (2H, m), 3.76 (2H, br-t, J=5.3Hz), 7.12-7.27 (3H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.93 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.8Hz), 8.48 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=7.2Hz), 10.48-10.56 (1H, br-s).	-
	B-53	-	-

(表20のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-63	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20-1.37 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 2.55 (2H, br-t, J=5.3Hz), 2.60-2.72 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.49 (2H, br-t, J=5.3Hz), 7.13-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.96 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.5Hz), 10.48-10.55 (1H, br-s).	-
	B-64	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.03-3.07 (4H, m), 3.20-3.24 (4H, m), 4.23 (1H, br), 4.43 (2H, br), 6.74-6.83 (3H, m), 6.99 (1H, m), 7.26-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.66 (1H, s).	-
	B-65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.88 (6H, d, J=6.6Hz), 1.19-1.35 (2H, m), 1.45-1.65 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.24 (2H, d, J=6.6Hz), 2.29-2.43 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 7.11-7.34 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-8.00 (3H, m), 8.41-8.47 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.45-10.52 (1H, br-s).	-
	B-66	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 2.74 (8H, br), 7.02 (1H, t, J=8.4, 3.0Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.57 (1H, t, J=8.1Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 9.00 (1H, s), 9.42 (1H, d, J=7.5Hz), 10.48 (1H, br-s).	-

(表20のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-67	-	-
	B-68	-	-
	B-69	-	-
	B-70	-	-
	B-71	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-72	-	-
	B-73	-	-
	B-74	-	-
	B-75	-	-
	B-76	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-77	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.02 (2H, m), 1.22-1.32 (3H, m), 1.59-1.90 (5H, m), 3.03-3.07 (5H, m), 3.22 (4H, m), 5.74-5.78 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (2H, d, J=9.0Hz), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.58 (1H, s).	-
	B-78	-	-
	B-79	-	-
	B-80	-	-
	B-81	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-82	-	-
	B-83	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.07 (4H, m), 3.16 (4H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.0Hz), 7.84 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=7.2Hz), 8.17 (1H, t, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.2Hz), 9.63 (1H, s).	-
	B-84	-	-
	B-85	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.76 (8H, br), 5.90 (1H, s), 7.12-7.62 (9H, m), 8.21 (1H, s), 8.24-8.34 (2H, m), 9.00 (1H, s), 10.43 (1H, br-s).	-
	B-86	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-87	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.04 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.22 (4H, m), 4.63 (2H, s), 5.75 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=9.0Hz), 6.98 (1H, m), 7.24-7.37 (6H, m), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=7.5Hz), 9.66 (1H, br-s).	-
	B-88	-	-
	B-89	-	-
	B-90	-	-

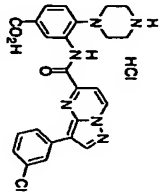
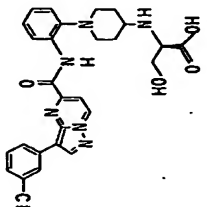
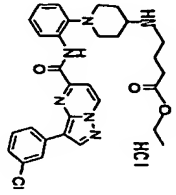
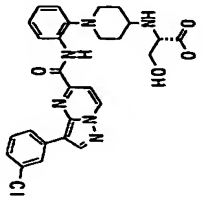
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.08-1.25 (2H, m), 1.30-1.71 (3H, m), 1.88 (2H, d, J=6.9Hz), 2.56-2.68 (4H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 8.40-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.57 (1H, br-s).	-
	B-92	-	-
	B-93	-	-
	B-94	-	-

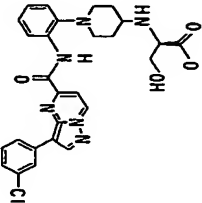
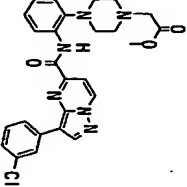
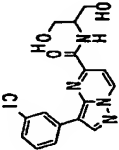
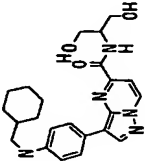
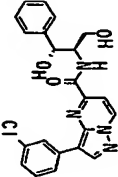
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-95	-	-
	B-96	-	-
	B-97	-	-
	B-98	-	-
	B-99	-	-

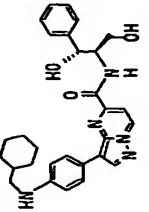
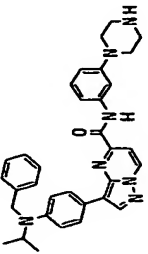
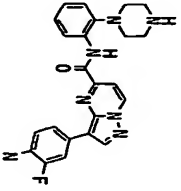
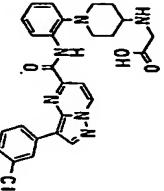
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-100	-	-
	B-101	-	-
	B-102	-	-
	B-103	-	-

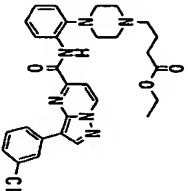
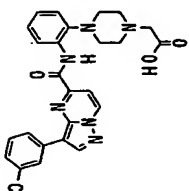
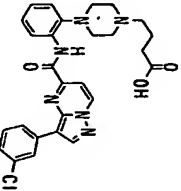
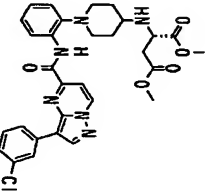
WO 03/091256
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-104	-	-
	B-105	-	-
	B-106	-	-
	B-107	-	-
	B-108	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-109	-	-
	B-110	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.28(6H, d, J=6.6Hz), 3.05(4H, m), 3.21(4H, d), 4.38(1H, sept., J=6.6Hz), 4.51(2H, s), 6.75(1H, m), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 6.97(1H, d), 7.24-7.34(6H, m), 7.61(1H, m), 7.72(1H, d, J=7.2Hz), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 8.40(1H, s), 8.78(1H, d, J=7.2Hz), 9.64(1H, s).	-
	B-111	-	-
	B-112	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-113	-	-
	B-114	-	-
	B-115	-	-
	B-116	-	-

(表20のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-117	-	-
	B-118	-	-
	B-119	-	-
	B-120	-	-
	B-121	-	-

(表20のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-122	-	-
	B-123	-	-
	B-124	-	-
	B-125	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-126	-	-
	B-127	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (2H, m), 1.12-1.31 (3H, m), 1.64-1.86 (6H, m), 3.04-3.07 (7H, m), 3.21-3.25 (6H, m), 6.76 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04 (1H, m), 7.29 (1H, t, J=7.2Hz), 7.62 (1H, t, J=2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=7.2Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.2Hz), 9.68 (1H, s).	-
	B-128	-	-
	B-129	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-130	-	-
	B-131	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.81-2.88 (8H, m), 5.15 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, d, J=7.5Hz), 7.32-7.48 (6H, m), 7.83-7.88 (3H, m), 8.43 (1H, s), 8.85-8.88 (2H, m), 10.46 (1H, s).	-
	B-132	-	-
	B-133	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (2H, br-t, J=5.4Hz), 2.29-2.54 (4H, br), 2.90 (4H, t, J=4.7Hz), 3.45 (2H, t, J=5.4Hz), 7.13-7.33 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=8.1Hz), 7.85 (1H, dt, J=7.5, 1.4Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.94 (1H, t, J=1.8Hz), 8.45 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.58 (1H, br-s).	-

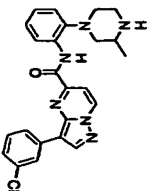
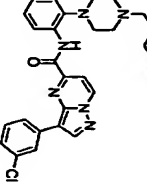
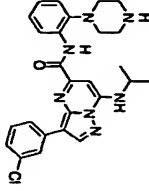
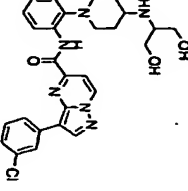
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-134	-	-
	B-135	-	-
	B-136	-	-
	B-137	-	-
	B-138	-	-

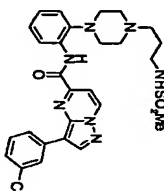
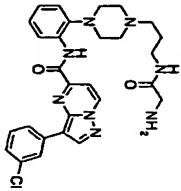
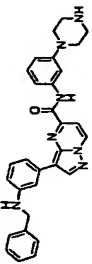
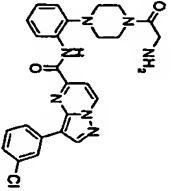
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-139	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.08-1.25 (2H, m), 1.30-1.67 (3H, m), 1.84 (2H, d, J=6.6Hz), 2.30 (3H, s), 2.56-2.68 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.44 (1H, t, J=8.1Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.91-7.97 (2H, m), 8.42 (1H, br-d, J=7.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.57 (1H, br-s).	-
	B-140	-	-
	B-141	-	-
	B-142	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ: 0.80-2.00 (11H, m), 2.91 (2H, t, J=6.0Hz), 3.28 (8H, m), 5.76 (1H, br), 6.88 (2H, d, J=9.0Hz), 7.06 (2H, d, J=9.3Hz), 7.51 (1H, d, J=7.2Hz), 7.75 (2H, d, J=9.3Hz), 7.97 (2H, d, J=9.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.87 (2H, br), 9.23 (1H, d, J=7.2Hz), 10.37 (1H, s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-143	-	-
	B-144	-	-
	B-145	-	-
	B-146	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.24-1.41 (2H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.60-2.73 (3H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=10.7, 4.8Hz), 3.53 (1H, dd, J=10.7, 4.8Hz), 7.13-7.28 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.8Hz), 8.50 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54 (1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-147	¹ H-NMR (δ ₅ -DMSO) δ: 1.40 (2H, m), 1.78 (2H, t, J=5.9Hz), 2.30 (4H, br t, J=5.9Hz), 2.78-2.87 (6H, m), 2.85 (3H, s), 6.89 (1H, t, J=5.4Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, t, J=8.1Hz), 7.75 (1H, d, J=7.2Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.29-8.32 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.42 (1H, d, J=7.2Hz), 10.40 (1H, br-s).	-
	B-148	-	-
	B-149	-	-
	B-150	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-151	-	-
	B-152	-	-
	B-153	-	-
	B-154	-	-
	B-155	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-156	-	-
	B-157	-	-
	B-158	-	-
	B-159	-	-

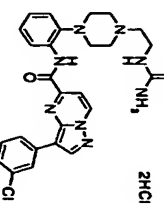
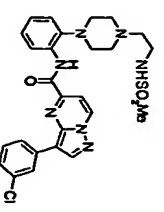
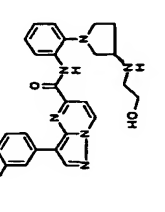
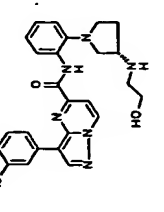
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-160	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.89 (3H, d, J=7.2Hz), 1.49-1.64 (1H, m), 2.03- 2.17 (1H, m), 2.30- 2.50 (2H, m), 2.86- 2.96 (1H, m), 3.11- 3.33 (4H, m), 7.11- 7.21 (3H, m), 7.29- 7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.94 (2H, m), 7.98 (1H, t, J=1.8Hz), 8.33-8.41 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=6.9Hz), 10.30-10.38 (1H, br-s).	-
	B-161	-	-
	B-162	-	-
	B-163	-	-

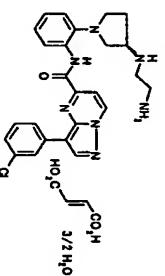
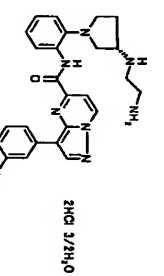
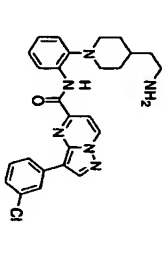
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-164	-	-
	B-165	-	269-271
	B-166	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.83 (2H, d, J=7.2Hz), 1.08-1.35 (3H, m), 1.53- 1.63 (2H, m), 2.33- 2.40 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 7.13- 7.32 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.97 (3H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51- 10.57 (1H, br-s).	-
	B-167	-	-

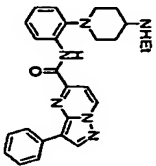
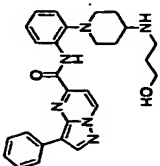
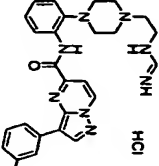
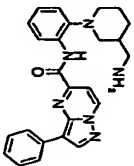
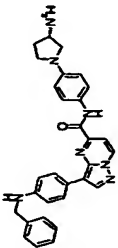
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-168	-	-
	B-169	-	-
	B-170	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53-1.53 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.16-3.28 (4H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 7.14-7.18 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.98 (1H, t, J=1.8Hz), 8.36-8.39 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.35 (1H, br-s).	125-127
	B-171	-	124-125

(表2のつぎ)

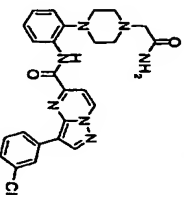
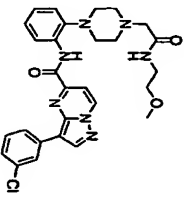
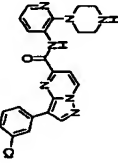
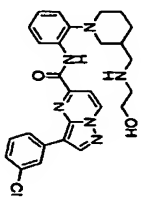
化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-172	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58-1.66 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 6.40 (2H, s), 7.01 (1H, t, J=7.8Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=1.5Hz), 8.24 (1H, d, J=7.2Hz), 9.00 (1H, d, J=1.8Hz), 9.40 (1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 10.33 (1H, s).	151-152
	B-173	-	150-152
	B-174	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.77 (2H, q, J=7.2Hz), 1.07-1.37 (3H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.4Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 7.13-7.33 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.83-7.96 (3H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.57 (1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-175	-	-
	B-176	-	-
	B-177	-	-
	B-178	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.80-0.97 (1H, d), 1.23-1.65 (4H, m), 2.28-2.58 (4H, m), 2.95-3.16 (2H, m), 7.10-7.27 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.82-7.87 (2H, d), 7.91 (1H, d, J=7.2Hz), 8.44 (1H, s), 8.47-8.53 (1H, m), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54 (1H, br-s).	-
	B-179	-	-

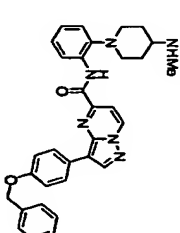
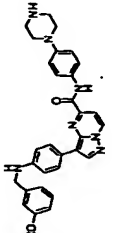
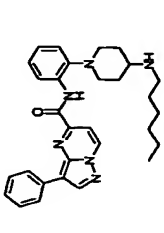
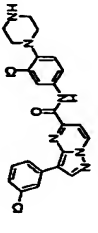
173

(表2のつぎ)

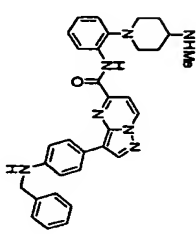
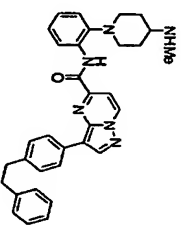
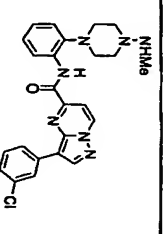
化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-180	-	-
	B-181	-	-
	B-182	-	-
	B-183	-	-

174

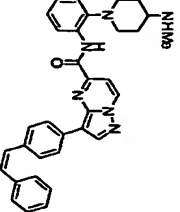
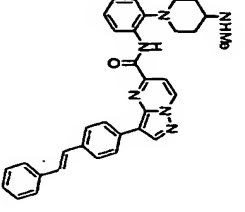
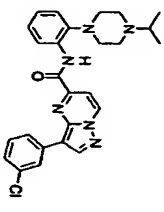
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-184	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.17-1.35(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.19-2.32(1H, m), 2.25(3H, s), 2.58-2.71(2H, m), 3.00-3.12(2H, m), 5.13(2H, s), 7.11-7.23(5H, m), 7.31-7.51(5H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 8.41(1H, s), 8.44(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.44-10.51(1H, br-s).	-
	B-185	-	-
	B-186	-	-
	B-187	-	-

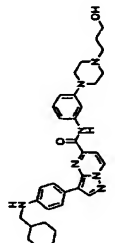
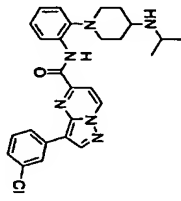
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-188	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21-1.38(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.21-2.38(1H, m), 2.26(3H, s), 2.57-2.70(2H, m), 3.01-3.11(2H, m), 4.39(2H, s), 6.80(2H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 7.10-7.45(6H, m), 7.77(2H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 7.81(1H, d, J=7.2Hz), 8.37(1H, s), 8.44(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.81(1H, d, J=7.2Hz), 10.44-10.51(1H, br-s).	-
	B-189	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.16-1.35(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.16-2.33(1H, m), 2.21(3H, s), 2.58-2.71(2H, m), 2.94-3.13(6H, m), 7.11-7.40(10H, m), 7.87(1H, d, J=7.5Hz), 7.91(2H, br-d, J=8.4Hz), 8.44(1H, s), 8.85(1H, d, J=7.5Hz), 10.45-10.53(1H, br-s).	-
	B-190	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-191	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15-1.32(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.18-2.34(1H, m), 2.23(3H, s), 2.59-2.70(2H, m), 2.99-3.10(2H, m), 6.61(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.11-7.39(10H, m), 7.42(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.86(2H, dt, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 8.41-8.47(1H, m), 8.47(1H, s), 8.85(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.40-10.48(1H, br-s).	-
	B-192	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19-1.36(2H, m), 1.81-1.92(2H, m), 2.14-2.32(1H, m), 2.18(3H, s), 2.59-2.71(2H, m), 3.02-3.14(2H, m), 7.12-7.32(7H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.69(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.98(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.45-8.50(1H, m), 8.44(1H, s), 8.87(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 10.48-10.54(1H, br-s).	-
	B-193	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.74(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.14(1H, quint), $J=6.6\text{Hz}$, 2.36-2.54(1H, br), 2.92(4H, br-t), $J=4.8\text{Hz}$, 7.13-7.33(4H, m), 7.41(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85-7.93(2H, m), 8.01(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.40-8.46(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.42-10.59(1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-194	-	-
	B-195	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91(6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.12-1.30(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.39-2.54(1H, m), 2.60-2.82(3H, m), 3.02-3.12(2H, m), 7.13-7.36(4H, m), 7.48(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.88-7.99(3H, m), 8.42-8.47(1H, m), 8.49(1H, s), 8.89(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.48-10.54(1H, br-s).	-

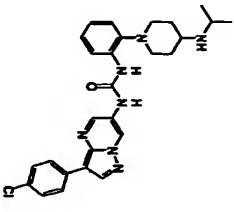
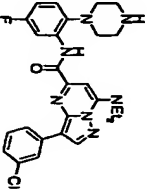
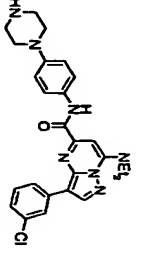
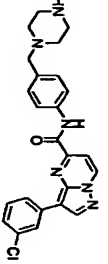
(表20のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-196	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57-1.66 (1H, m), 1.70-1.87 (2H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 7.13-7.23 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.80 (1H, t, J=1.8Hz), 7.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.81-7.93 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 8.87 (1H, d, J=7.2Hz), 10.66 (1H, s).	168-170
	B-197	-	-
	B-198	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72-1.84 (2H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.78-2.95 (5H, m), 3.52-3.63 (3H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=7.2Hz), 7.58 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (1H, d, J=7.2Hz), 8.10 (1H, s), 8.16-8.22 (2H, m), 8.58 (1H, br-s), 8.73 (1H, br-s), 8.99 (1H, s), 9.42 (1H, d, J=7.2Hz), 10.39 (1H, s).	118-121

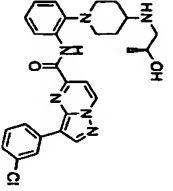
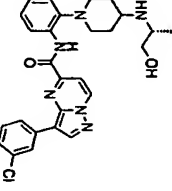
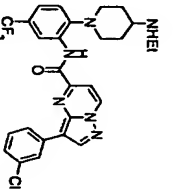
(表20のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-199	-	152-155
	B-200	-	-
	B-201	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.93 (3H, d, J=6.0Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.62-2.94 (6H, m), 7.11-7.28 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=8.1Hz), 7.84-7.93 (3H, m), 8.46 (1H, s), 8.47-8.53 (1H, m), 8.88 (1H, d, J=7.5Hz), 10.54-10.62 (1H, br-s).	-
	B-202	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-203	-	>100
	B-204	-	-
	B-205	-	-
	B-206	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-207	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J=11.7, 9.6Hz), 2.26-2.39 (1H, m), 2.55-2.70 (3H, m), 3.00-3.11 (2H, m), 3.46-3.59 (1H, m), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.5Hz), 10.49-10.56 (1H, br-s).	-
	B-208	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.91 (3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.37 (2H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 2.37-2.50 (1H, m), 2.60-2.72 (3H, m), 2.99-3.12 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J=10.2, 4.2Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54 (1H, br-s).	-
	B-209	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-210	-	-
	B-211	-	-
	B-212	-	-
	B-213	-	507-509

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-214	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.37 (2H, m), 1.71- 1.86 (2H, m), 2.37- 2.50 (1H, m), 2.60- 2.72 (3H, m), 2.99- 3.12 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J=10.2, 4.2Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t), J=8.1Hz), 7.88- 7.97 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47- 10.54 (1H, br-s).	-
	B-215	-	97-98
	B-216	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-226	-	-
	B-227	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 2.78 (4H, br), 2.82 (4H, br), 7.38-7.41 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.7Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.2Hz), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.8Hz), 8.66 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.43 (1H, d, J=7.2Hz), 10.31 (1H, br-s).	-
	B-228	-	-
	B-229	-	-
	B-230	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-231	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J=11.7, 9.6Hz), 2.26-2.39 (1H, m), 2.55-2.70 (3H, m), 3.00-3.11 (2H, m), 3.46-3.59 (1H, m), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.5Hz), 10.49-10.56 (1H, br-s).	-
	B-232	-	-
	B-233	-	-
	B-234	-	-

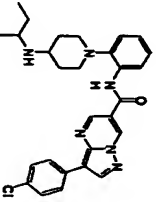
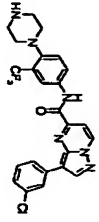
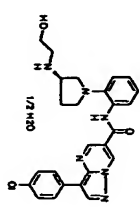
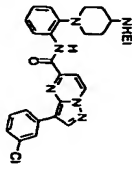
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-235	-	-
	B-236	-	-
	B-237	-	-
	B-238	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO-CD ₃ OD) δ: 1.78-1.94(2H, m), 2.07-2.20(2H, m), 3.06-3.16(2H, m), 3.23-3.34(2H, m), 4.62-4.72(1H, m), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, t, J=7.5Hz), 7.67(1H, d, J=7.5Hz), 7.77(2H, d, J=8.7Hz), 8.27(1H, d, J=9.0Hz), 8.35(1H, s), 8.96(1H, s), 9.31(1H, d, J=7.5Hz).	-

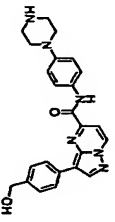
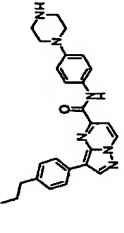
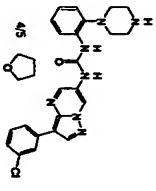
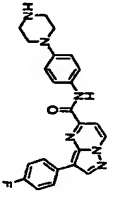
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-239	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ: 1.71-1.90(2H, m), 2.07-2.19(2H, m), 2.77-2.87(2H, m), 3.01-3.10(2H, m), 4.76-4.85(1H, m), 7.08(1H, t, J=7.8Hz), 7.20(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 7.76(1H, d, J=7.2Hz), 8.11(1H, s), 8.39(1H, d, J=7.8Hz), 8.31(1H, d, J=7.8Hz), 8.60(2H, br), 9.01(1H, s), 9.44(1H, d, J=7.2Hz), 10.18(1H, br-s).	-
	B-240	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.77-2.90(8H, m), 7.14-7.30(3H, m), 7.34(1H, t, J=1.8Hz), 7.85-7.94(3H, m), 8.42-8.48(1H, m), 8.48(1H, s), 8.90(1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.60(1H, br-s).	-
	B-241	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.02-3.21(8H, m), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.34(1H, t, J=1.8Hz), 7.71(2H, d, J=8.7Hz), 7.83(1H, d, J=7.2Hz), 7.99(2H, d, J=1.8Hz), 8.54(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 9.59-9.66(1H, br-s).	-
	B-242	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.84(8H, s), 4.18-4.32(1H, br), 4.35-4.42(2H, br-s), 6.62-6.69(1H, m), 7.06-7.41(1H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.39(1H, s), 8.50(1H, br-d, J=7.2Hz), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.54-10.62(1H, br-s).	-

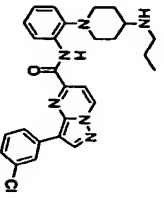
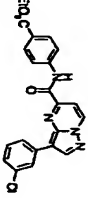
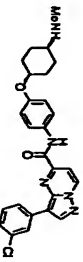
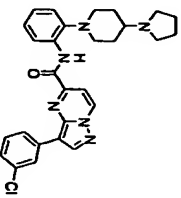
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-243	-	229-231
	B-244	¹ H-NMR (δ ₅ -DMSO) δ : 2.79(4H, br), 2.81(4H, br), 7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.52(1H, t, J=8.1Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.9Hz), 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, s), 8.32(1H, d, J=8.1Hz), 8.36(1H, s), 9.03(1H, s), 9.38(1H, d, J=6.9Hz), 10.89(1H, br-s).	-
	B-245	-	164-165
	B-246	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.30(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.31-2.48(1H, m), 2.45(2H, q, J=7.2Hz), 2.60-2.71(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 7.11-7.28(3H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.88-7.96(3H, m), 8.43-8.48(1H, m), 8.48(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.48-10.55(1H, br).	-

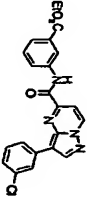
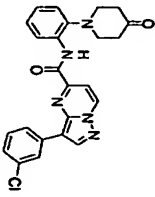
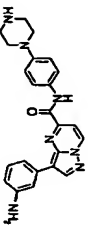
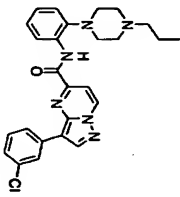
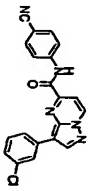
(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-247	-	-
	B-248	-	-
	B-249	-	120-140
	B-250	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-251	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.65 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17-1.44 (4H, m), 1.81- 1.92 (2H, m), 2.33- 2.42 (3H, m), 2.60- 2.72 (2H, m), 3.02- 3.12 (2H, m), 7.13- 7.35 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88- 7.97 (3H, m), 8.42- 8.47 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47- 10.53 (1H, br-s).	-
	B-252	-	-
	B-253	-	-
	B-254	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	N M R	融点(°C)
	B-255	-	-
	B-256	-	-
	B-257	-	-
	B-258	-	-
	B-259	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36 (1H, ddd, J=7.2, 2.1, 1.2Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0Hz), 7.80 (1H, dt, J=7.8, 1.2Hz), 7.85 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.92 (2H, d, J=9.0Hz), 8.17 (1H, t, J=2.1Hz), 8.92 (1H, d, J=7.2Hz), 9.93 (1H, s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-260	-	-
	B-261	-	-
	B-262	¹ H-NMR (δ-DMSO) δ : 3.26 (4H, m), 4.40 (2H, d, J=5.7Hz), 6.29 (1H, t, J=6.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 7.01 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8Hz), 7.22 (1H, d, J=6.9Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.59 (1H, d, J=7.2Hz), 7.65 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 8.72 (2H, br), 8.77 (1H, s), 9.31 (1H, d, J=7.2Hz), 10.41 (1H, s).	-
	B-263	-	185-187

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-264	-	-
	B-265	-	-
	B-266	-	-
	B-267	-	-
	B-268	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-269	-	-
	B-270	-	-
	B-271	-	-
	B-272	-	-
	B-273	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-274	-	-
	B-275	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-276	¹ H-NMR (δ: DMSO-d ₆) : 2.79 (4H, br), 3.39 (4H, br), 6.88 (1H, d, J=8.7Hz), 7.35 (1H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, t, J=8.1Hz), 7.64 (1H, d, J=7.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.7Hz), 8.33 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=8.1Hz), 8.55 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.35 (1H, d, J=7.2Hz), 10.57 (1H, br-s).	-
	B-277	-	236-238
	B-278	-	-
	B-279	-	-
	B-280	-	267-269 (d)
	B-281	-	-

199

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-282	-	-
	B-283	-	-
	B-284	-	-
	B-285	-	-
	B-286	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35 (2H, br), 1.83 (1H, m), 2.25 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=9.3, 4.5Hz), 3.37 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.74 (1H, m), 6.60 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.65 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.5Hz), 8.16 (1H, t, J=1.8Hz), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=7.5Hz), 9.57 (1H, s).	-

200

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-287	-	-
	B-288	-	-
	B-289	-	-
	B-290	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.42 (4H, br), 2.90 (4H, t, J=4.8Hz), 3.50 (2H, s), 4.24 (1H, t, J=5.1Hz), 4.44 (2H, d, J=5.1Hz), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.69 (1H, s).	-
	B-291	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-292	-	180-191
	B-293	-	138-143
	B-294	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO-CD ₃ OD) δ : 1.90-2.16 (4H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.00-3.24 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 6.77 (2H, d, J=9.3Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.66 (1H, d, J=7.2Hz), 7.72 (2H, d, J=9.3Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8Hz), 8.37 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.34 (1H, d, J=7.2Hz).	-
	B-295	-	-
	B-296	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物序号	NMR	熔点(°C)
	B-297	-	-
	B-298	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.02-3.21 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.16-7.24 (1H, m), 7.53 (1H, t, J=8.1Hz), 7.67 (2H, d, J=8.7Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=7.2Hz), 8.06-8.11 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 9.50-9.58 (1H, br-s).	-
	B-299	-	-
	B-300	-	-
	B-301	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.36-3.41 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.93 (1H, t, J=7.2Hz), 7.00 (2H, m), 7.25-7.41 (5H, m), 7.85 (1H, m), 8.16 (1H, t, J=1.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=7.5Hz).	-
	B-302	-	-

(表20につき)

化合物	化合物序号	NMR	熔点(°C)
	B-303	-	-
	B-304	-	-
	B-305	-	-
	B-306	-	-
	B-307	-	-
	B-308	$^1\text{H-NMR}$ (d ₆ -DMSO) δ : 1.71-1.82 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 2.73-3.09 (4H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.31-8.37 (2H, m), 9.02 (1H, s), 9.36 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.56 (1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-309	-	-
	B-310	-	-
	B-311	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.69 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.16 (2H, m), 4.23 (1H, br), 4.39 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=5.1Hz), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.28-7.44 (5H, m), 7.64 (2H, d, J=8.7Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (2H, d, J=8.7Hz), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=7.5Hz), 9.60 (1H, s).	-
	B-312	-	-
	B-313	-	211-212
	B-314	-	100-102 (d)

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-315	-	-
	B-316	-	159-160
	B-317	-	210-212
	B-318	-	186-188
	B-319	-	216-217
	B-320	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-321	-	-
	B-322	-	-
	B-323	-	-
	B-324	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 1.01 (3H, t, J=7.2), 1.11-1.23 (2H, m), 1.32-1.44 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.55 (2H, q, J=7.2Hz), 4.21-4.32 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.64 (1H, d, J=7.2Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0Hz), 8.33 (1H, d, J=7.8Hz), 8.34 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.36 (1H, d, J=7.2Hz), 10.54 (1H, br-s).	-
	B-325	-	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-326	-	-
	B-327	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.02-3.21 (8H, m), 7.00 (2H, d, J=9.0Hz), 7.69 (2H, d, J=9.0Hz), 7.83 (1H, br-s), 7.95 (1H, d, J=7.2Hz), 8.56 (2H, br-s), 8.66 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=7.2Hz), 9.55-9.62 (1H, br-s).	-
	B-328	-	-
	B-329	-	-
	B-330	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, d, J=6.0Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.62-2.94 (6H, m), 7.11-7.28 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=6.1Hz), 7.84-7.93 (3H, m), 8.46 (1H, s), 8.47-8.53 (1H, m), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.54-10.62 (1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-331	-	-
	B-332	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.10-1.30(2H, m), 1.56-1.76(3H, m), 2.50-2.63(4H, m), 3.02-3.13(2H, m), 7.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.34(1H, ddd, J=7.8, 1.8, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.70(2H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 7.83(1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 8.17(1H, t, J=1.8Hz), 8.55(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 9.66-9.73(1H, br-s).	-
	B-333	-	-
	B-334	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.65(2H, qd, J=12.2, 3.9Hz), 1.80-1.91(2H, m), 2.65(1H, t, J=12.2, 3.6Hz), 2.76(2H, td, J=12.2, 2.4Hz), 3.16-3.26(2H, m), 7.24-7.37(3H, m), 7.45(1H, t, J=7.8Hz), 7.72(2H, dt, J=8.4, 1.5Hz), 7.84(1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 8.16(1H, t, J=1.8Hz), 8.55(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 9.62-9.71(1H, br-s).	-

(表2のつぎ)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-335	-	-
	B-336	-	>300

(実施例 2.1)

(本発明の化合物のインビトロ試験)

以下の方法により、本発明の代表的化合物のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害活性をインビトロにおいて調べた。

5

(1. ウシ大動脈膜分画の調製)

酵薬標品としてウシ大動脈膜分画を使用した。細切したウシ大動脈平滑筋層を乾燥臼で粉砕後、10倍量のホモジナイズバッファー (pH7.4; 20 mM MOPS, 250 mM Sucrose) 中でホモジナイズし、1,000 g (15分、4℃)、10,800 g (15分、4℃) および29,000 g (15分、4℃) の分別遠心分離を、100,000 gで60分間遠心分離したpelletを20 mM MOPSバッファー (pH7.4) に再懸濁し、酵薬標品とし、-80℃でストックした。

10

15

(2. NADH/NADPHオキシダーゼ阻害活性の測定)

NADH/NADPHオキシダーゼ活性および化合物の阻害活性は、Griending等の方法(Griending K, Ollershaw J D, Minieri CA, Alexander RW (1994) Angiotensin stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ. Res. 74:1141-1148) を改良し、NADH/NADPHオキシダーゼ反応時に生ずる O_2^- をlucigeninによる化学発光を定量することで算出した。すなわち、5 μ M lucigeninおよび100 μ M NADHを含む20 mM MOPSバッファー (pH7.4) にNADH/NADPHオキシダーゼ酵薬標品、ジメチルスルホキシドに溶解した本発明の化合物を添加して37℃で反応させた。

25

211

酵薬反応によって放出される O_2^- がlucigeninを励起することで生じる化学発光をルミネッセンスリーダーで検出し、酵薬活性として定量した。

(3. 結果)

5

本発明の以下に列示する化合物は、すべてIC50値として1 μ M以下の値を示した：

A50, A55, A78, A79, A97, A99, A114, A117, A119, A123, A134, A139, A164, A198, A212, A215, A222, A227, A231, A234, A243, A247, A252, A253, A255, A259, A262, A268, A277, A293, A299, A302, A303, A309, A311, A316, A318, A326, A335.

10

15

B2~B9, B11, B13, B15~B20, B22, B23, B26, B27, B29, B31~B33, B35~B43, B45~B47, B50~B61, B63~B66, B68, B72, B74, B75, B77, B79, B81~B92, B96, B102, B109~B111, B113, B123, B124, B127, B129~B132, B136~B144, B146~B148, B150, B151, B153~B156, B160, B164~B166, B168, B170~B175, B177, B178, B182, B189, B191~B193, B195~B196, B198~B203, B205~B212, B214~B218, B220~B222, B224, B225, B227~B229, B231~B244, B246, B248, B249, B251, B253, B254, B258, B263~B270, B272~B277, B279, B281, B282, B286, B290~B294, B296~B298, B300, B307, B308, B310~B314, B316~B318, B320~B322, B324~B328, B330~B334。

25

212

(実施例 22)

(本発明の化合物のインヒビタ試験)

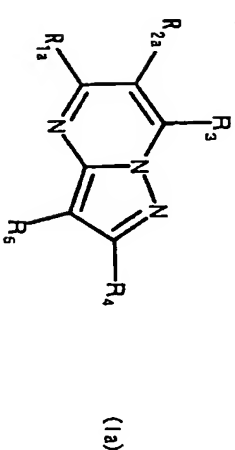
次に、本発明の代表的化合物のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害活性をインビ
 5 ンヒにおいて調べた。その結果、本発明の化合物は、好中球および血管内のNAD
 (P) Hオキシダーゼ阻害活性を示し、種々の循環障害 (例：炎症、循環障害、
 増殖活性の亢進等)に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性
 合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障
 害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等)や胃粘膜障害 (例：胃潰瘍)
 10 を処置することを明らかにした。

産業上の利用可能性

本発明によれば、好中球および血管内のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害作用
 15 を有する、新規なピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体が提供
 される。上記阻害作用により、種々の循環障害 (例：炎症、循環障害、増殖活
 性の亢進等)に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、
 動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循
 環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等)や胃粘膜障害 (例：胃潰瘍) を処置
 20 することができる。

請求の範囲

1. 式：



5 (式中、

$R_{1..}$, $R_{2..}$, $R_3 \sim R_6$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されてい
 もよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されてい
 10 もよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されてい
 もよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されてい
 てもよいアリール、置換されていてもよい複素環系、ヒドロキシ、置換されてい
 てもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されてい
 もよい複素環オキシ、置換されていてもよいシル、置換されていてもよい置換
 カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアノ、置換されてい
 てもよいアミノ、アジド、ニトロ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、
 15 置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい置
 換チオ、置換されていてもよい置換チオオキシ、置換されていてもよい置換
 スルフィニル、置換されていてもよい置換スルホニル、スルホ、またはトリ置
 換シリルを示し、 $R_{1..}$, $R_{2..}$, $R_3 \sim R_6$ は、それぞれ任意の組み合わせで一
 20 緒になつて環構造を形成してもよい)

で示される化合物 (但し、以下の (1) ~ (10) :

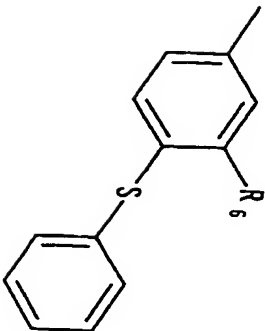
(1) $R_{1,1}$ は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が 3 ~ 8 のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニルであり ;

5 R_2 は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-\text{CONHR}_6$ (R_6 : 水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル)、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、またはハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選択される基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基であり ;

10 R_3 は、水素、または OH であり ;

R_4 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、またはハロゲン低級アルキルであり ;

R_6 は、



215

であり、

R_6 は、水素、低級アルキル、または低級アルコキシである、化合物、

(2) $R_{1,1}$ 、 R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、または (置換) フェニルであり ;

R_3 は、(置換) アリール、または (置換) ヘテロアリールである、化合物、

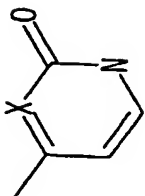
(3) $R_{1,1}$ は、水素、(置換) 低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、または (置換) フェニルである化合物 ;

10 R_2 は、水素または低級アルキルであり ;

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(4) $R_{1,1}$ は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、またはニトロであり ;

$R_{2,1}$ は、



15

であり、X は、CH、N であり、 $R_{2,1}$ の環上の窒素原子は置換されていてもよく ;

R_3 、 R_6 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、またはヘテロサイクリルである、化合物、

(5) $R_{1,1}$ は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 NO_2 、または N_2 であり ;

20

216

R_2 は、水素、(置換) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換) アルケニル、(置換) アルキニル、(置換) アリール、(置換) ヘテロサイクリル、アルコキシNR、 NO_2 、OH、 NH_2 、または(置換) ヘテロアリールであり；

R_3 、 R_4 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、

5 OH、ハロ、アミノ、ニトロであり；

R_6 は、水素、(置換) アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換) ヘテロサイクリル、ハロ、OH、または(置換) ヘテロアリール、である化合物、

(6) R_2 は、置換アセチルまたは複素環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり；

10 R_3 は、置換されていてもよいフェニルである、化合物、

(7) R_1 、 R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、(置換) アルキル、(置換) アルケニル、(置換) アリール、(置換) アラルキル、(置換) 複素環基、または一緒になってアルキレン基であり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

15 (8) R_1 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル) アミノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_2 は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはアルコキシであり；

20 R_3 は、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアルコキシであり；

R_6 は、アリールである、化合物、

(9) R_1 は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選択される基で置換された、低級アルキルであり；

25 R_2 は、水素であり；

R_3 は、フェニルカルボリアミノであって、該フェニル基は置換されてい

もよく；

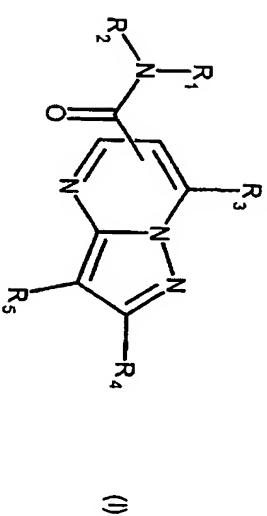
R_4 および R_6 は、水素である、化合物、

(10) (2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) コハク酸、

5 (ここで、(1) ~ (10) に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す) を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

2. R_1 および R_2 のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、請求項 1 に記載の化合物。

3. 式：



(式中、

15 R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていても

よいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

R_1 および R_2 は、隣接 N 原子と一緒になって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

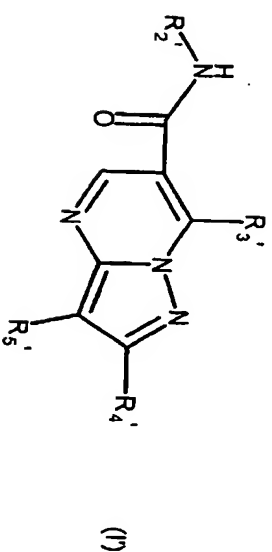
R_3 は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

R_5 は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアミノである)

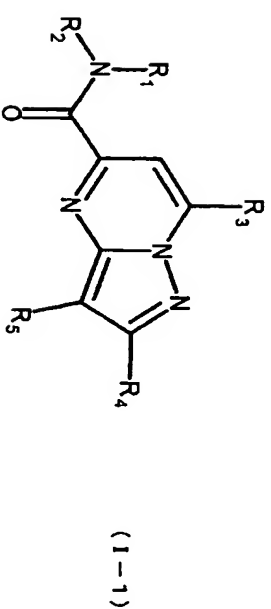
で示される、請求項 1 に記載の化合物

(但し、式：



(式中、 R_2' は、水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり； R_3' は、水素またはヒドロキシであり； R_4' は、水素または低級アルキルであり； R_5' は、フェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルであり) で示される化合物を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

4. 式：



10 (式中、各置換基は前記と同意義)

で示される、請求項 3 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容され

る塩、またはその溶媒和物。

5. R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよいアリールである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

6. R_3 が水素または置換されていてもよいアミノである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

7. R_4 が水素である、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

8. R_5 が置換されていてもよいアリールである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

9. R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよいフェニルであり； R_3 が水素または置換されていてもよいアミノであり； R_4 が水素であり； R_5 が置換されていてもよいフェニルである、請求項3または4に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10. R_2 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ低級アルキルオキシ、複素環基低級アルキルオキシ、アミノ低級キニル、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル複素環基オキシ、シアノ低級アルキ

ル、およびフェニルからなる群から選択される1または2以上である、請求項9に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

11. R_2 が置換されていてもよい複素環基フェニルである、請求項10に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

12. R_2 が置換されていてもよいピペラジノフェニル、置換されていてもよいピペリジノフェニル、または置換されていてもよいピロリジノフェニルである、請求項10に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

13. R_5 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される1または2以上である、請求項9に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

14. 請求項1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

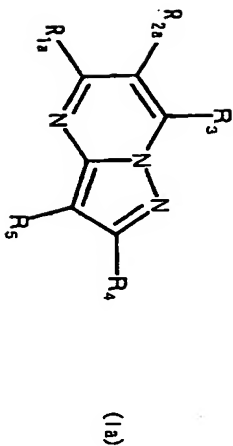
15. 請求項1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

1 6. 請求項 1～1 3 のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD (P) H に関連する疾患の予防剤または治療剤。

1 7. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の予防剤または治療剤。

1 8. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項 1 6 に記載の予防剤または治療剤。

1 9. 式：



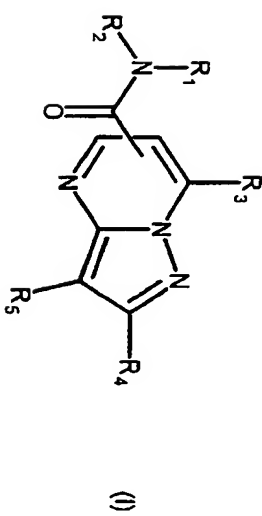
(式中、

R_{1a}、R_{2a}、R₃～R₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されているもよい低級アルキル、置換されているもよい低級アルケニル、置換されているもよい低級アルキニル、置換されているもよいシクロアルキル、置換されているもよいシクロアルケニル、置換されているもよいシクロアルキニル、置換されているもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されているもよいアルコキシ、置換されているもよいアリールオキシ、置換されているも

よい複素環オキシ、置換されているもよいアシル、置換されているもよい置換カルボニルオキシ、置換されているもよいカルバモイル、ジアノ、置換されているもよいアミノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されているもよいアミノ、置換されているもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されているもよい置換チオ、置換されているもよい置換チオオキシ、置換されているもよい置換スルフィニル、置換されているもよい置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、R_{1a}、R_{2a}、R₃～R₆は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になつて環構造を形成してもよい)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) H オキシダーゼ阻害剤。

2 0. 式：



(式中、

R₁は、水素、低級アルキル、置換されているもよいアミノ、または置換されているもよいアリール低級アルキルであり、かつ
R₂は、水素、置換されているもよい低級アルキル、置換されているもよいシクロアルキル、置換されているもよいシクロアルケニル、置換されているもよいシクロアルキニル、置換されているもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されているもよいアルコキシ、置換されているもよいアリール、置換されているも

よいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり：あるいは

R₁およびR₂は、隣接N原子と一緒になって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

R₃は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

10 R₄は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

R₅は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)

20 で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

21. ヒトを含む動物に請求項1～20のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、NAD (P) Hに関連する疾患の予防または治療方法。

25 2.2. 前記疾患が、炎症、肺病障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項

21に記載の方法。

23. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項21に記載の方法。

24. NAD (P) Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項1～20のいずれかに記載の化合物の使用。

25. 前記疾患が、炎症、肺病障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項24に記載の使用。

26. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項24に記載の使用。

補正書の請求の範囲

[2003年8月8日(08.08.03) 国際事務局受理：新しい請求の範囲
27-30が加えられた；他の請求の範囲は変更なし。(1頁)]

21に記載の方法。

23. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項21に記載の方法。

24. NAD (P) Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項1〜20のいずれかに記載の化合物の使用。

25. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項24に記載の使用。

26. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項24に記載の使用。

27. (追加) R_{1a} が置換されていてもよいカルボモイルである、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

28. (追加) R_{1a} が置換されていてもよいカルボモイル、 R_{2a} が水素である、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

29. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、医薬。

30. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl¹ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

Acc. :ing to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl¹ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CROUD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELMORTHY, T.R., "N-Arylpiperazine-1-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective $\alpha 1$-Adrenoceptor Antagonists", Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.17, pages 2674 to 2687	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LX. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol.16, No.11, pages 2195 to 2199	1-3, 6-8, 13-20, 24-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

*A. Special categories of cited documents:	T
*A. document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*A. later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*B. document published on or after the international filing date	*B. document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*C. document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*C. document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with the prior art as such or when the document is combined with the prior art as such and the document is cited in the art
*D. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*D. document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 June, 2003 (11.06.03)

Date of mailing of the international search report
24 June, 2003 (24.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1568962 A (BEECHAM GROUP LTD.), 11 June, 1980 (11.06.80), 6 BE 847698 A1 6 AT 356813 B 6 CA 1093551 A 6 NO 7603695 A 6 SE 7612082 A 6 AU 7419164 A 6 PL 110458 B1 6 JP 52-077081 A 6 ES 462782 A1 6 AT 7802859 A	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
Y	GB 1579362 A (BEECHAM GROUP LTD.), 19 November, 1980 (19.11.80), 6 US 4166817 A 6 JP 53-121789 A	1-3, 7, 14 15-20, 24-26
X	US 2002/132826 A (LEVIN J.I.), 19 September, 2002 (19.09.02), (Family: none)	1-3, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/46989 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 29 November, 2001 (29.11.01), 6 US 6548524 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/25047 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 27 September, 2001 (27.09.01), 6 US 6498167 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
Y	WO 99/18076 A1 (AMERICAN CYANAMID CO.), 15 April, 1999 (15.04.99), 6 CA 2303449 A 6 EP 1021413 A1 6 NO 2000001755 A	1, 2, 6, 14 15-20, 24-26
X	WO 01/90101 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.), 29 November, 2001 (29.11.01), 6 EP 1296972 A1 6 NO 2002003601 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	WO 02/28820 A1 (MERCK PATENT GMBH), 11 April, 2002 (11.04.02), 6 FR 2815030 A1 6 AU 2001089891 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
Y	WO 02/024613 A2 (PFIZER PRODUCTS, INC.), 28 March, 2002 (28.03.02), 6 WO 02/024613 A3 6 US 6541473 B2	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	WO 99/10313 A1 (F. HOFMANN-LA ROCHE A.-G.), 04 March, 1999 (04.03.99), 6 BR 9811988 A 6 US 6455550 B1	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26

Form PCT/ISA/210 (Continuation of Second Sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6229011 B1 (F. HOFMANN-LA ROCHE A.-G.), 08 May, 2001 (08.05.01), 6 CA 2301377 A 6 AU 739511 B 6 BR 9811730 A 6 NZ 502813 A 6 NO 2000000841 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
Y	BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclohexoxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azoly-2-butanol", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 11, Pages 1855 to 1868	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	WO 99/59526 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 25 November, 1999 (25.11.99), 6 WO 99/59526 A3 6 EP 1067894 A2 6 US 6518267 B1	1, 2, 14 15-20, 24-26
Y	US 5888941 A (J. URIACH & CIA. S.A.), 30 March, 1999 (30.03.99), 6 JP 10-507205 A 6 ES 2107376 A1 6 BR 9606546 A 6 ES 2112774 A1 6 CA 2201478 A 6 EP 783502 A1 6 NO 9701471 A	1, 2, 8, 13, 14 15-20, 24-26
X	US 5478838 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 26 December, 1995 (26.12.95), 6 WO 93/05021 A1 6 CA 2117096 C 6 JP 05-194401 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	US 4918074 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 17 April, 1990 (17.04.90), 6 JP 60-193990 A 6 JP 62-077387 A 6 JP 62-246387 A 6 JP 62-270584 A	1, 14-20, 24-26
X	US 4992442 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.), 12 February, 1991 (12.02.91), 6 EP 369145 A2 6 CA 1330079 A 6 CN 1041943 A	1, 14-20, 24-26
X	JP 07-267960 A (Uederle (Japan), Ltd.), 17 October, 1995 (17.10.95), (Family: none)	1, 14-20, 24-26

Form PCT/ISA/210 (Continuation of Second Sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines", Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.2, pages 296 to 299	1,14-20, 24-26
X	MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia", Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol.38, No.5, pages 1119 to 1129	1,14-20, 24-26 15-20,24-26
X	Chem.Abstr., Vol.54, Nos.1 to 3, 1960, pages 2332 to 2334, abstract No.54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.87, 1957, pages 597 to 614	1,2,4 14-20,24-26
X	Chem.Abstr., Vol.52, Nos. 3 to 4, 1958, page 2021, abstract No.52:2021f-1, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyridine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.86, 1956, pages 631 to 645	1,2,4 14-20,24-26
X	JP 2001-302666 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 2001 (31.10.01), (family: none)	1 14-20,24-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05024

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. 21-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 9-12 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.
2. ☒ Claims Nos. 1-26
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet) U
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 1-26
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet(1)

The subject matters of claims 1-26 are a compound represented by the general formula (I), a medicine containing the compound as an active ingredient, etc. However, a compound having pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, which is the basic skeleton of that compound, is known because it is disclosed in the document (JP, 2001-302666 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.) 2001.10.31), etc. It cannot hence be said that the chemical structures of the compounds of the invention have a common novel basic skeleton. Consequently, one invention cannot be clearly grasped from the claims, which describe such compounds.

On the other hand, a search was made through prior-art documents in view of the contents of the description. In part of the search, many compounds falling within the scope of the claimed compounds were found. In addition, the claims include statements, such as "optionally substituted" and "prodrug," which are unclear as to what structure of compound is implied. It is hence virtually impossible to thoroughly investigate and show all the documents in which those compounds are given.

The subject matters of claims 14-26 are a medicinal application, etc. However, the matters which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited only to NAD(P)H oxidase inhibitory activity. Therefore, claims 1-26 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

Additionally, in this international search report, a search was made within the range of a reasonable burden.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/05024

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野 (国際特許分類 (IPC))
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するとき、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ELKORTH, T. R., "N-Arylpyrazolyl-N'-proplylamino Derivatives of Het eroaryl Amides as Functional Uroselective (SMA97)-Adrenoceptor Antag onists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 40, No. 17, pp. 2674- 2687	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compou nds. LIX. Syntheses of 2,3-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol. 16, No. 11, pp. 2195-2199	1-3, 6-8, 13-20, 24-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パラントラフミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に拠る文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願
「J」 同一パラントラフミリー文獻

「T」 特に関連のある文献ではなく、当該文獻のみで発明の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文獻の明細書又は請求の範囲に於いて、当該文獻と他の1以上の文獻との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パラントラフミリー文獻

国際調査を完了した日 11. 06. 03 国際調査報告の発送日 24.06.03

国際調査機関の名称及び宛先
日本国特許庁 (ISA/JIP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号
特許庁審査官 (権限のある職員)
安藤 倫世
4P 9837
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際調査報告

国際公開番号 PCT/JP03/05024

C (続き)	関連すると認められる文献	関連する請求の範囲の番号
引用文献のカテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	GB 1569982 A(BEECHAM GROUP LTD.)1980.06.11 & BE 847698 A1 & FR 232927 9 A1 & AT 350813 B & AT 7608009 A & CA 1093551 A & DK 7604927 A & NO 7603695 A & NL 7612073 A & SE 7612082 A & AU 508264 B & AU 7619164 A & PL 110478 B1 & PL 110468 B1 & FI 7603112 A & JP 62-077081 A & CH 62 9209 A & ES 462782 A1 & AT 350725 B & AT 7602859 A & IL 50797 A	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	GB 1573362 A(BEECHAM GROUP LTD.)1980.11.19 & US 4166817 A & FR 23839 50 A1 & JP 53-121789 A & DE 2811483 A1	1-3, 7, 14 15-20, 24-26
X	US 2002/132826 A(LEVIN J. I.)2002.09.19(739-24)	1-3, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/46989 A(AMERICAN CYANAMID COMPANY)2001.11.29 & US 6548524 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/25047 A(AMERICAN CYANAMID COMPANY)2001.09.27 & US 6498167 B2 & US 6228869 B1	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	NO 99/18076 A1(AMERICAN CYANAMID COMPANY)1999.04.15 & CA 2303449 A & AU 9868685 A & EP 1024143 A1 & BR 9812727 A & NO 2000001755 A	1, 2, 6, 14 15-20, 24-26
X	NO 01/90101 A1(VENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.)2001.11.29 & EP 1296972 A1 & BR 2001011206 A & NO 2002005601 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	NO 02/28820 A1(MERCK PATENT G. M. B. H.)2002.04.11 & FR 2816030 A1 & AU 2001089891 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	NO 02/024613 A2(PFIZER PRODUCTS, INC.)2002.03.28 & NO 02/024613 A3 & US 2002/137961 A & US 6541473 B2	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	NO 99/10313 A1(F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.)1999.03.04 & BR 9811988 A & JP 2001-514163 A & US 6455550 B1	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	US 6229011 B1(F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.)2001.05.08 & CA 2301377 A & AU 9892620 A & AU 739511 B & EP 1005445 A1 & BR 9811730 A & JP 2001-514162 A & NZ 502813 A & NO 99/10312 A1 & NO 2000000841 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	BARTOLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocycloecarboxamido Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azoly 1-2-butanol" Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 11, pp. 1855-1868	1, 2, 14 15-20, 24-26

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

国際調査報告

国際公開番号 PCT/JP03/05024

C (続き)	関連すると認められる文献	関連する請求の範囲の番号
引用文献のカテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	NO 99/59526 A2(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)1999.11.25 & NO 99/5952 6 A3 & CA 2332531 A & EP 1067894 A2 & JP 2002-515411 A & US 6518267 B 1	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	US 5888941 A(J. URIZACH & CIA S.A.)1999.03.30 & JP 10-507205 A & ES 21 07376 A1 & ES 2107376 B1 & BR 9606546 A & ES 2112774 A1 & ES 2112774 B1 & CA 2201478 A & AU 9667889 A & EP 785602 A1 & NO 97/05131 A1 & NO 9701471 A	1, 2, 8, 13, 14 15-20, 24-26
X	US 5478838 A(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)1995.12.26 & P 0 93/05021 A1 & EP 641781 A1 & CA 2117096 C & ES 2148179 T3 & JP 05-1 94401 A & JP 06-041080 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	US 4918074 A(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)1990.04.17 & J P 60-193990 A & JP 60-246387 A & JP 62-077387 A & JP 62-270584 A	1, 14-20, 24-26
X	US 4992442 A(POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.)1991.02.12 & EP 369145 A2 & JP 02-275882 A & CA 1330079 A & ES 2088882 T3 & CN 1041943 A	1, 14-20, 24-26
X	JP 07-267960 A(日本レダリー株式会社)1995.10.17(739-24)	1, 14-20, 24-26
X	NOVINSOHN, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkyl aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 197 7, Vol. 20, No. 2, pp. 296-299	1, 14-20, 24-26
X	MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zalcitron, a new drug for the treatment of insomnia" Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol. 38, No. 5, pp. 1119-1129	1, 14-20, 24-26 15-20, 24-26
X	Chem. Abstr., Vol. 54, No. 1-3, 1960, pp. 2332-2334, 抄録番号54:23321-54 :2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis o f heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 87, 1957, pp. 597-614	1, 2, 4 14-20, 24-26
X	Chem. Abstr., Vol. 52, No. 3-4, 1958, pp. 2021, 抄録番号52:2021f-i, CHEC CHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidin e, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Ch imica Italiana, Vol. 86, 1956, pp. 631-645	1, 2, 4 14-20, 24-26
X	JP 2001-302666 A(日亜化学工業株式会社)2001.10.31(739-24)	1 14-20, 24-26

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないとの意見 (第1ページの2の続き)

出願8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- ☒ 請求の範囲 2.1-2.3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲9-12は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iiv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
- ☒ 請求の範囲 1-2.6 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
特別ページ参照。
- ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の非一性が欠如しているとの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
- ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部ののみが期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの段落(1)) (1998年7月)

請求の範囲1-2.6に係る発明は、一般式(1)で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、同化合物における基本骨格ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン系を有する化合物が、文献(IP 2001-302666 A(日産化学工業株式会社)2001.10.31)等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。したがれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換されている」といふ「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までもを含むものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは実際上不可能である。

また、請求の範囲14-2.6に係る発明は、医薬用途等の発明であるが、PCT6条の意味において明細書に開示され、また、PCT5条の意味において開示されているのは、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害活性性についてのみである。

したがって、請求の範囲1-2.6及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査では、合理的な負担の範囲内で調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: side text

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.